

Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

(Direktor: Prof. Dr. med. G. G. Wendt)

THESIS

MARBURG

1968

Über den Einfluß von Erbfaktoren beim malignen Melanom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Irmlinde Ebel, geb. Braner
aus Gießen

Marburg 1968

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

(Direktor: Prof. Dr. med. G. G. Wendt)

Über den Einfluß von Erbfaktoren beim malignen Melanom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Irmlinde Ebel, geb. Braner
aus Gießen

Marburg 1968

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn am 18.6.1968

Dekan: Prof.Dr.med.R.Siegert

Referent: Prof.Dr.med.G.G.Wendt

Correferent: Prof.Dr.med.H.Friedrich

Inhaltsverzeichnis

Seite

A)	<u>Einleitung und Problemstellung</u>	1
B)	<u>Das Krankheitsbild</u>	3
	1. Nomenklatur	3
	2. Geschichtliche Daten	3
	3. Histogenese	4
	4. Ätiologie	4
	5. Das klinische Erscheinungsbild	6
	6. Verlauf und Prognose	7
	7. Histologie	8
	8. Altersverteilung	9
C)	<u>Über familiäres Vorkommen von Augen- und Hautmelanomen in der Weltliteratur</u>	10
D)	<u>Arbeitsmethodik</u>	27
	1. Ermittlung der Familiendaten	27
	2. Familienuntersuchungen	28
	3. Nebenuntersuchungen	28
	4. Fehlerquellen	29
	5. Kasuistik mit Stammbäumen	30
	a) Familiäre maligne Melanome	30
	b) Nichtfamiliäre Fälle	38
E)	<u>Ergebnisse und statistische Betrachtungen</u>	75
	1. Häufigkeit des familiären malignen Melanoms	75
	2. Häufigkeit anderer maligner Tumorformen	76
	3. Häufung von hormonell beeinflussten malignen Tumorformen	78
	4. Häufung von Naevuszell-Naevi	78
	5. Häufigkeit von Epheliden	78
	6. Beziehungen des malignen Melanoms zu	80
	a) Augenfarbe	81
	b) Haarfarbe	81
	c) Hautpigmentierung	81
	d) Hauttyp	81
	7. Hormonelle Einflüsse beim malignen Melanom	81
	8. Traumatische Beeinflussung des malignen Melanoms	86
	9. Altersverteilung	87
	10. Lokalisation des malignen Melanoms	88
	11. Geschlechtsverteilung	91
F)	<u>Diskussion</u>	92
G)	<u>Zusammenfassung</u>	95
H)	<u>Literaturverzeichnis</u>	96



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153508_0113

EINLEITUNG und PROBLEMSTELLUNG

Da die malignen Melanome die bösartigsten aller Haut- und Schleimhauttumoren sind, hat die Frage nach erblichen Einflüssen bei ihrer Entstehung eine äußerst aktuelle, ja vitale Bedeutung. Zudem zeichnet sich in den Kulturländern eine spürbare Zunahme maligner Melanome ab, so daß schon aus diesem Grunde die Frage nach einer erblichen Determination berechtigt ist.

Natürlich ist bei der relativen Natur jeder erbätiologischen Erklärung die Beurteilung der Erbbedingtheit ohne Berücksichtigung der nichterblichen Ursachen und Mitursachen (familienspezifisches Milieu, Klima usw.) nicht möglich.

Auf der anderen Seite befaßt sich die Vererbungspathologie nicht nur mit dem Nachweis, sondern in gleicher Weise mit dem Ausschluß einer Erbbedingtheit und sie gibt, wo ihr das Letzte gelingt, einen gewaltigen Antrieb zur Klärung nichterblicher Ursachen.

Da sich die malignen Melanome zum größten Teil aus Naevuszellnaevi entwickeln sollen, stellt sich die Frage, ob diesen nicht schon primär die Potenz zur malignen Entartung innewohnen muß; oder unter welchen Bedingungen es möglich ist, daß ein intradermaler ruhender Naevus beim Erwachsenen plötzlich aktive Tendenzen zeigt? Sicher mögen gewisse äußere Einflüsse aus der Umwelt bedeutsam sein, z.B. hormonelle Umstellungen. Damit aber bleiben die kausalen Zusammenhänge dennoch völlig dunkel.

Bei dem überaus zahlreichen Auftreten von Naevuszellnaevi bei einem großen Teil der Menschen (bis zu 100 und mehr) zeigen sich dennoch nur ganz vereinzelte maligne Entartungen. Sind es wirklich nur Traumen und hormonelle Umstellungen, die zu dieser malignen Degeneration der Naevuszelle führen?

Da auf der anderen Seite sowohl die Lokalisation als auch die Größe bestimmter Naevi durch genetische Faktoren gesteuert wird, liegt die Vermutung auf der Hand, daß auch die Fähigkeit zur malignen Aktivität in Abhängigkeit zu erblichen Faktoren stehen könnte.

Durch Untersuchungen in den Familien von Melanom-Kranken wollten wir diese vielschichtige Problematik beleuchten.

Das KRANKHEITSBILD

Das maligne Melanom ist ein epidermaler Tumor, dessen Zellen die Fähigkeit haben, Melanin zu bilden. Es gehört zu den bösartigsten Geschwülsten überhaupt, deshalb ist seine möglichst frühzeitige Erkennung für den Verlauf und die Prognose von besonderer Wichtigkeit. Es ist keine sehr häufige Erkrankung; bezogen auf 100 000 beträgt die Frequenz bei Männern 1,7 und bei Frauen 2,0. Es hat den Anschein, als ob in den letzten Jahren die Häufigkeit zugenommen hätte.

1. Nomenklatur

Während früher eine ganze Reihe anderer Bezeichnungen verwendet wurde, wie Melano-Carcinom (ALLEN u.a.), Melanosarkom (DIXON u.a.), Melanozytoblastom (HERZBERG, JÄNISCH u. SCHULZ), Melanoblastom (HAUSCHILD u. SCHREUS), Naevocarcinom (DARIER u.a.) und andere, wird heute die Bezeichnung Melanomalignom (STEIGLEDER u. GANS, SCHIRREN u. SCHEDEL) oder kurz Melanom (GOTTRON) verwendet.

2. Geschichtliche Daten

Erstmals beschrieb HIPPOKRATES einen pigmentierten Naevus. 1784 hörte man durch Veterinärmediziner etwas über "Melanome bei Pferden" (FARRELL). LAENNEC gab 1806 einem Pigmentkrebs den Namen "Melanose". CARSWELL bezeichnete 1824 in seiner pathologischen Anatomie als erster jede Art von Geschwülsten mit schwarzem Pigmentgehalt als "Melanoma". 1861 wurden von EISELT alle in der Literatur erwähnten Fälle von "schwarzen Geschwülsten" der Haut, des Auges und Unterleibes beschrieben. Die erste Einteilung in einfache Melanome, Melanosarkome und Melanocarcinome erfolgte einige Jahre später durch VIRCHOW.

3. Histogenese

Nach Forschungsergebnissen der Entwicklungsgeschichte und der vergleichenden Anatomie entstammen die pigmentbildenden Zellen "die Melanozyten" der embryonalen Neuralleiste. Sie sind Begleitzellen der Endverästelung der Hautnerven, der Pia und Chorioidea. Die melaninproduzierenden und -speichernden Zellen wandern im Fetalleben in die Epidermis. Sie liegen dann in lockerer Bindung mit den Endothelien der Lymph- und Blutgefäße. Die frühere Auffassung der Herkunft der Pigmentzellen aus Zellen des Stratum basale (z.B. UNNA) wird nur noch von wenigen Autoren vertreten. Aus diesen in der Epidermis gelegenen pigmentbildenden Zellen - den Melanozyten - gehen später die verschiedenen Arten von Pigmentnaevi hervor. Aus den in der Cutis gelegenen Melanozyten bilden sich der blaue Naevus von JADASSOHN-TIECHE und der Mongolenfleck.

4. Ätiologie

Das maligne Melanom kann einmal aus einem abortiven, pigmentierten Naevuszellnaevus vom Compound-Typ hervorgehen, zum anderen auf dem Boden einer Melanosis praeblastomatosa circumscripta DUBREUILH und schließlich ohne Vorstadium auf unveränderter Haut als Melanom d'emblée entstehen. Die Häufigkeit dieser drei Möglichkeiten der Melanomentwicklung wird verschieden angegeben, ihre Entstehung aus einem Naevuszellnaevus scheint am häufigsten zu sein, die auf unveränderter Haut beträgt nur etwa 10 bis 15%.

a) Die Naevuszellnaevi sind sehr häufige Bildungen und in wechselnd großer Zahl - durchschnittlich 20 - bei fast jedem Menschen zu finden. Ihr klinisches Bild ist sehr vielgestaltig, die Farbe wechselt von hellem kaffeebraun bis braun-schwarz. Ihre Konsistenz ist meist weich, sie können als Naevuszellansammlungen im Haut-

niveau liegen, aber auch als kleine Tumoren imponieren und gelegentlich behaart sein. Man unterscheidet entsprechend dem geweblichen Sitz epidermale, Grenznaevi, intradermale und gemischte Naevi. Diese lokalisatorische Einteilung kennzeichnet aber gleichzeitig ein bestimmtes Bild im Ablauf der Naevusentwicklung. Vor der Pubertät sind sie meistens Grenznaevi oder aktive Naevi mit einer funktionalen Aktivität, d.h. sie zeigen das Phänomen der Naevuszellabtropfung in die Cutis. Beim Erwachsenen hingegen stellen sie in der Regel intradermale ruhende Naevi dar. Melanome gehen, wenn sie sich aus einem Naevus bilden, aus einem aktiven Grenznaevus hervor. Bei bestimmten Lokalisationen - wie Planta, Palma und Genitale - sind auch die Naevi des Erwachsenen aktive Grenznaevi und deshalb potentiell mögliche Ausgangspunkte für Melanome. Des weiteren sind besonders die Naevi gefährdet, die immer wieder chronischen Traumen verschiedener Art ausgesetzt sind. Nach der vorherrschenden Meinung kann aber ein einmaliges Trauma nicht als auslösende Ursache für die Entstehung eines Melanoms angesehen werden.

b) Als ein Vorstadium von besonderer Wichtigkeit wird die Melanosis circumscripta praeblastomatosa DUBREUILH angesehen, die in etwa 25 bis 30% der Fälle dem Melanom vorausgehen soll. Es handelt sich um Veränderungen, die meistens im Gesicht, seltener an den Extremitäten, dem Rumpf und dem Auge auftreten. Charakteristisch ist für diese Praecancerose ein verschieden großer unregelmäßig gestalteter Fleck von brauner bis tiefschwarzer Farbe, der schon Jahre vorher bestehen kann, bevor er sich in ein Melanom umwandelt. Sichere Zeichen für das Maligne werden sind Größenwachstum, stärkere Pigmentierung, Bildung von zentralen oder randwärts gelegenen Knoten, Blutungen und Geschwürsbildungen.

c) Als drittes und seltenstes (10 bis 15%) wird die Möglichkeit einer Entstehung als "Melanom d'emblée" aus der nicht sichtbar veränderten Epidermis angenommen.

Im einzelnen ist die Pathogenese des Melanoms keineswegs geklärt. Offen bleibt z.B. die Frage, inwieweit ein Naevuszellnaevus wirklich entartet. Nach neuerer Auffassung glaubt man (KREYSEL u.a.), daß sich unter besonderen Umständen ein Melanom in einem Naevuszellnaevus entwickeln kann, aber niemals aus einem Naevuszellnaevus. Unbekannt sind auch die Entwicklungsvorgänge, die zur Bildung der Melanomzelle aus der Pigmentzelle der Melanosis circumscripta praeblastomatosa DUBREUILH und der scheinbar gesunden Haut führen.

5. Das klinische Erscheinungsbild

Das morphologische Erscheinungsbild des malignen Melanoms variiert je nach seiner Entstehungsart.

Klinische Merkmale, die auf ein malignes Wachstum innerhalb eines Naevuszellnaevus oder einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa DUBREUILH hinweisen, sind: mehr oder minder starkes Wachstum, Farbveränderungen, Exulcerationen, Blutungen, Aufschießen von Metastasen in der Umgebung sowie subjektive Beschwerden - wie Jucken und Brennen. Entwickelt sich das maligne Melanom auf scheinbar unveränderter Haut, so kommt es zur Bildung eines runden, ovalen, halbmond- oder nierenförmigen Tumors, der unregelmäßig begrenzt und von einem Erythem umgeben sein kann. Charakterisiert ist die braun bis braunschwarze, halbkugelige Protuberanz durch eine speckig-glänzende, leicht verletzbare Oberfläche, die später meist exulceriert und blutet. Der Knoten kann schmal oder breitbasig der Haut aufsitzen sowie eine höckerige, verrucöse und/oder ulceröse Umbildung zeigen. Nicht nur die Wachstumsgeschwindigkeit und Größe, sondern auch die Farbtöne unterliegen großen Variationen. Es gibt ferner amelanotische Melanome, die den Eindruck eines Granuloms oder weichen Fibroms erwecken können. Auch die Metastasen eines pigmentierten Melanoms können amelanotisch sein, wie umgekehrt die Metastasen eines amelanotischen Tumors pigmentierter sein können als der Primärtumor.

Beim malignen Melanom gibt es keine Prädispositionsstellen; bevorzugt befallen werden jedoch Kopf, Handinnenflächen und Fußsohlen; es kommt aber über den ganzen Körper verteilt vor.

Eine besondere Form ist das subunguale Melanom. Man spricht auch von subungualer melanotischer Paronychie. Nicht selten wird sie verkannt und für eine subunguale Blutung oder für einen Glomus-Tumor gehalten.

Auch die Schleimhäute können Ausgangspunkt für ein malignes Melanom sein, z.B. die Bindehäute des Auges, die Mundschleimhaut, der Oesophagus, das Genitale und das Rectum.

Am Rande seien hier nur die primären Melanome des Auges und die seltenen der parenchymatösen Organe erwähnt.

Die Diagnose des beginnenden malignen Melanoms ist klinisch und histologisch nicht immer mit genügend großer Sicherheit zu stellen. Differentialdiagnostisch ist vor allem der Naevuszellnaevus und der blaue Naevus von JADASSOHN-TIECHE abzugrenzen. Wichtig ist auch die Abtrennung des sogenannten juvenilen Melanoms, einer Bildung, die weder ein malignes Melanom darstellt, noch bei Jugendlichen allein vorkommt. Sie ist nur eine Variante des Naevuszellnaevus, allerdings mit stärkerer Aktivität.

Differentialdiagnostisch müssen neben den bereits erwähnten Neu-Bildungen Geschwülste aller Art berücksichtigt werden. Verwechslungen kommen vor mit weichen Fibromen, Histiozytomen, pigmentierten Basaliomen, Glomus-Tumoren und mit den am Rücken älterer Menschen zahlreichen, pigmentierten, seborrhoischen Warzen.

6. Verlauf und Prognose

Hervorzuheben ist, daß dem Verlauf eine gewisse unberechenbare Willkür eigen ist. In der Regel erkranken die Lymphknoten aber sehr häufig frühzeitig nach Entstehen

des malignen Primärtumors. Haematogene Fernmetastasen sind durch das lockere Gefüge der Tumorzellen und den dadurch leichteren Einbruch in die Blutgefäße bedingt. Die Metastasierung erfolgt vor allem in das Gehirn, die Leber, das Myocard, die Lungen, die Nieren und den Darm. Doch ist zu sagen, daß es neben sehr schnell zum Exitus letalis führenden Fällen, auch solche gibt, die trotz lymphogener Metastasen noch jahrelang am Leben bleiben.

7. Histologie

a) Das globuzelluläre Melanom baut sich aus rundlichen, ovalen und polygonalen Zellen auf, die eine große Polymorphie, unterschiedliche Größe und verschiedenen Pigmentgehalt aufweisen. Das Bindegewebe kann bis auf geringe Reste völlig reduziert sein. Manchmal findet sich eine Anordnung, die im Aufbau an ein endokrines Organ oder an tastkörperähnliche neuroide Geschwülste (von ALBERTINI) erinnert. Es entstehen histologische Bilder, die einem soliden medullären Carcinom, einem Spindelzellen-Sarkom oder Endotheliom ähnlich sehen können. Fast immer sind Zellhaufen einem weiten Kapillarnetz angegliedert.

b) Beim zweiten Typ, dem fascikulären, besteht das Melanom aus spindeligen Zellen. Das Wachstum erfolgt destruierend in einzelnen Haufen und Zügen in das Bindegewebe sowie in die Blut- und Lymphgefäße. Zeichen des malignen Wachstums - wie Mitosen, Kern- und Plasmaunruhen - sind ebenfalls vorhanden. Der Tumor wird gegen das gesunde Gewebe durch ein Lymph- und Plasmazellinfiltrat abgegrenzt. Pigment läßt sich immer, auch bei amelanotischen Tumoren - gegebenenfalls durch Versilberungsmethoden - nachweisen. Zwischen beiden Typen gibt es fließende Übergänge und Mischformen.

8. Altersverteilung

Melanome können sich in jedem Lebensalter entwickeln. Frühfälle werden sogar häufiger als bei anderen Hautkrebsen beobachtet. Bevorzugt befallen werden Altersstufen zwischen 30 und 60 Jahren. Vor der Pubertät sind sie ausgesprochen selten. Immer wieder werden bei Neugeborenen "angeborene Melanome" beschrieben, die schon als Primärtumoren intrauterin entstanden sein sollen. Diese halten insofern aber keiner strengen Kritik stand, als sie fast immer metastatische Absiedlungen von melanom-kranken Müttern sind, die auf dem diaplazentaren Weg in den kindlichen Organismus gelangt sind.

c) Über FAMILIÄRES VORKOMMEN von AUGEN- und HAUTMELANOMEN
in der WELTLITERATUR

Die ersten Publikationen über familiäre maligne Melanome der Haut erschienen nach 1952. Danach müßte man annehmen, ein familiäres Vorkommen von malignen Melanomen sei eine überaus große Rarität.

Mittlerweile scheint aber das maligne Melanom so in den Blickpunkt des allgemeinen Interesses gerückt zu sein, daß dauernd neue Veröffentlichungen, die bisher aber nur ausgewählte Fälle blieben, publiziert werden.

1. Die älteste Veröffentlichung überhaupt über das Vorkommen von mehreren malignen Melanomen in einer Familie stammt aus dem Jahre 1892. SILCOCK berichtet hier über das Auftreten von malignem Melanom des Auges bei zwei Schwestern, deren Mutter, ihrer Zwillingschwester und dem Großvater mütterlicherseits. Beide, die 20-jährige Tochter und ihre Mutter, erkrankten während der Gravidität am linken Auge. Die Veränderungen wurden bei der Mutter nach der Geburt ihrer jetzt 20-jährigen Tochter bemerkt. Histologisch konnten die pigmentierten Tumoren als gemischte, spindelige und Rundzellensarkome identifiziert werden. Eine zweite Tochter starb mit 40 Jahren an Tumoren auf der Brust; kurz vorher soll sie eines ihrer Augen verloren haben. Leider versäumte man, histologisch zu klären, ob die Augapfelveränderungen, die bei zwei weiteren Familienmitgliedern ebenfalls Erblindung und Verlust eines Auges mit sich brachten, ebenfalls auf Melanosarkome zurückzuführen waren. Diese Angaben wurden rein zufällig aus der Vorgeschichte ermittelt. Dabei muß ausdrücklich betont werden, daß sowohl bei diesen als auch bei allen anderen noch zu schildernden Fällen das Ergebnis insoweit nur bedingt verwendet werden kann, als eine vollständige systematische Erfassung der Familie nicht durchgeführt worden ist.

2. a) GUTMANN beobachtete 1895 bei einer 32-jährigen Patientin einen pigmentierten Tumor des linken Auges, dessen Hauptmasse aus unpigmentierten, kleinen, spindelförmigen und runden Zellen bestand. Einer Schwester der Patientin soll einige Jahre zuvor auf der Haut des Rückens ein "Naevus pigmentosus", der sich vergrößert haben soll, entfernt worden sein. Für genetische Zwecke ist diese Angabe unbrauchbar, da der Hauttumor der Schwester nur klinisch diagnostiziert worden ist und keine histologische Klärung erfahren hat.
- b) Weiterhin unterrichtete uns GUTMANN über eine 32-jährige Patientin, bei der klinisch wie auch histologisch ein pigmentiertes Spindelzell-Sarkom der rechten Chorioidea bestätigt werden konnte. Außer weiteren vier Pigmentflecken fand man bei der Allgemeinuntersuchung der Patientin nichts besonderes. Eine hereditäre Belastung wies die Patientin insofern auf, als ihr Vater zwei Jahre zuvor an Leberkrebs verstorben sein soll, nachdem er vorher die Enukleation eines Auges verweigert hatte. Klinisch wurde bei ihm ein melanotisches Aderhaut-Sarkom des rechten Auges festgestellt, das aber feingeweblich nicht verifiziert worden ist.
3. PFINGST und GRAVES (1921) sind der Ansicht, daß ein erblicher Faktor beim familiären Vorkommen von Augenmelanomen keine Rolle spiele. Sie reihen ihren eigenen Fall daher unter ein sehr seltenes Zufallsgeschehen ein:
- Zwei Brüder erkrankten fast zur gleichen Zeit an einem Aderhaut-Sarkom im Alter von 47 bzw. 44 Jahren. Jeweils das linke Auge war befallen. Es handelte sich fast ausschließlich um ein Spindelzellsarkom, bei dem die Struktur des zweiten Tumors stark dem des ersten ähnelte. Bezüglich weiterer maligner Tumoren ergab die Familienanamnese völlig Negativität.

4. PEARSON berichtete schon im Jahre 1895 über eine erstaunliche Häufung von malignen Melanomen in einer einzigen Familie. Dieselbe Familie kann entsprechend der Arbeit von DAVENPORT (1927) in größeren Zusammenhang gesehen werden, da dieser unter Ergänzung einer weiteren Generation folgendes mitteilt:

Bei der ersten Kranken handelt es sich um eine 38-jährige Frau, deren linkes Auge wegen eines Melanosarkoms exzidiert worden ist. Von ihr ist als sicher bekannt, daß sie sieben Monate nach der Operation an sekundären Metastasen verstorben ist. Aus diesem Bericht ist aber nicht zu entnehmen, daß der Tod infolge Metastasen des Augenmelanoms oder anderer Primärtumoren aufgetreten ist.

Ferner wurden der zweiten Schwester sowie dem Vater ein Auge entfernt. Der Grund für diese Exstirpation ist nicht angegeben, wobei jedoch sicher ist, daß keine äußere Verletzung vorgelegen hat. Außerdem ist eine weitere Schwester an einem Brusttumor operiert worden. Weitere Einzelheiten sind nicht bekannt, doch soll auch hier keine äußere Verletzung vorgelegen haben.

Die erste Patientin hatte ihrerseits sieben Kinder. Davon erkrankten zwei Töchter im Alter von 19 und 38 Jahren an einem Melanosarkom des linken Auges. In beiden Fällen ergab die Sektion einmal ein typisches, das andere Mal ein atypisches Sarkom. Beide Patientinnen starben an sekundären Melanom-Metastasen. Bemerkenswert ist, daß während der Gravidität der ersten Patientin der Chorioidal-Tumor bereits bestanden hat. Schließlich entwickelte sich auch bei der von DAVENPORT noch hinzugefügten dritten Generation, wiederum bei zwei Töchtern, je ein rechtsseitiges Augenmelanom. Bei beiden Patientinnen stellt sich Metastasen in den verschiedensten Organen ein. Bei der einen konnte die Diagnose nach deren Tode durch die Sektion, bei der anderen Patientin durch histologische Untersuchung eines excidierten Tumors gesichert werden.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß von einer Erkrankung des Sohnes der einen Schwester nichts bekannt geworden ist.

5. WAARDENBURG fügte 1940 den sporadischen Mitteilungen über familiäres Auftreten von malignen Melanomen eine eigene Beobachtung bei Onkel und Nichte hinzu. Der Tumor hatte hier im vorderen Teil des rechten Auges seinen Ursprung. Nähere Angaben wurden nicht gemacht.
6. GREIFELT berichtete 1952 über einen familiären Fall von malignem Melanom der Fußsohle bei Vater und Sohn, den Prof. SCHUERMAN beobachtet hatte. Beide Patienten seien etwa im gleichen Alter an multiplen Metastasen verstorben. Auf genetische Parallelen im Tierreich weist die Verfasserin in ihrer Arbeit besonders hin.
7. CAWLEY war 1952 der erste Autor, der mehrere Fälle des verhältnismäßig selten vorkommenden malignen Melanoms der Haut publizierte.

Er lenkt unsere Aufmerksamkeit auf einen 60-jährigen Mann, der am rechten Unterarm ein Melanomalignom aufwies.

Sein 24-jähriger Sohn bemerkte 1949 einen geschwollenen Lymphknoten in der rechten Inguinalregion. Es wurde bei ihm ein weicher, papulöser "Pigmentnaevus" an der rechten Seite des Abdomens gefunden, der sich als malignes Melanom entpuppte.

Die 31-jährige Tochter stellte während der letzten Wochen ihrer zweiten Schwangerschaft - ungefähr zur selben Zeit wie ihr Bruder - eine Größen- und Farbveränderung eines der vielen Naevi an ihrem rechten Bein fest.

Bei allen drei Patienten wurde die Diagnose durch eine histologische Untersuchung erhärtet.

Zu bemerken ist, daß bei den sechs anderen Geschwistern des Vaters sowie auch bei einem weiteren Sohn und bei allen seinen Enkeln, keine malignen tumorösen Hauterscheinungen bekannt geworden sind. Auf den ersten Blick muß dieser von CAWLEY beschriebene Stammbaum besonders hervorgehoben werden. Jedoch kann aus seinen Darlegungen nicht mit Sicherheit entnommen werden, daß von ihm auch die übrigen Mitglieder der Familie ärztlich untersucht worden sind. Es scheint sich eher um rein anamnestische Befunde zu handeln.

Für erwähnenswert halten wir ferner, daß der erkrankte Vater, sein Sohn und seine Tochter helles Haar, blaue Augen sowie eine sandfarbene Gesichtsfarbe zeigten. Später wurde von MOSHELLA sowie von MILLER und PACK, die bereits von CAWLEY gefundene Korrelation von malignem Melanom mit diesem Habitus in ihren Arbeiten bestätigt.

CAWLEY erörtert genetische Gesichtspunkte des menschlichen malignen Melanoms auf Grund experimenteller Studien an Fischen, Drosophila, mexikanischen Axolothlen, Mäusen, Pferden, Schnecken und Schweinen. Er kommt zu dem Schluß, daß erbliche Faktoren, die aber nicht dem einfachen Mendelschen Gesetz folgen, eine Rolle spielen müssen.

8. In der sich CAWLEYS Ausführungen anschließenden Diskussion erwähnt WINER (1952), daß er auf Fälle von malignen Melanomen in derselben Familie durch Dr. R. STEVES aufmerksam geworden ist. Dieser berichtete über zwei Schwestern, die beide am malignen Melanom verstorben sein sollen.

Leider ist weder klinisch noch histologisch eine nähere Klärung erfolgt.

9. Dr. SCHOLTZ aus Pasadena/Kalifornien soll Zwillinge mit malignem Melanom behandelt haben. Bei näherer Klärung dieses seltenen Ereignisses erhielten SALAMON, SCHNYDER u. STORCK auf ihre Anfrage einen völlig negativen Bescheid. SCHOLTZ stellte entschieden in Abrede, jemals eine solche Beobachtung gemacht zu haben.
10. FITZPATRICK und MONTGOMERY (1952/1958) diagnostizierten ein malignes Melanom bei einem 7-jährigen Mädchen auf Grund einer histologischen Untersuchung. Ihr Großvater soll an einem gleichen Tumor mit Lokalisation im Gesicht gestorben sein. Die Unsicherheit dieser Aussage ergibt sich aus der nicht durchgeführten klinischen und histologischen Überprüfung der Diagnose. Der Vater und beide Zwillingsgeschwister des Mädchens blieben trotz zahlreicher Pigmentflecke an Hand- und Fußsohlen gesund.
11. Auch LEVINSON (1959) kam bei seiner Untersuchung von 114 im einzelnen nicht näher beschriebenen Fällen zu dem Ergebnis, daß die Väter zweier seiner Patienten Melanomträger waren. Zwar waren nach LEVINSON seine 114 Fälle histologisch gesichert, jedoch muß als sicher angenommen werden, daß die beiden väterlichen Melanomträger nur auf Grund einer Anamnese eruiert worden sind.
12. MOSHELLA veröffentlichte 1961 einen Bericht über das Vorkommen von malignem Melanom der Haut bei zwei Schwestern. Im Alter von 13 Jahren - kurz vor der Menarche - entfernte man der einen von ihnen ein junctional Naevus unter der Brust. Einige Zeit später, nämlich im 3. Monat der Gravidität, konnten bei ihr erstmalig Melanommetastasen an Hals und Bauch festgestellt werden. Obwohl die Placenta von Metastasen durchsetzt war, gebar die 18-jährige Patientin ein gesundes Kind. Am 42. Tag post

partum starb die junge Frau. Bei ihrer 20-jährigen Schwester konnte vier Monate zuvor ein ebensolcher bösartiger Tumor am rechten Unterschenkel exstirpiert werden. Bei beiden Schwestern sind die malignen Melanome klinisch und histologisch gesichert. Weitere Erkrankungen an malignem Melanom sind weder in der Ascendenz noch in der Descendenz dieser Familie bekannt geworden.

13. Unter 2 000 befragten Probanden mit malignem Melanom fanden MILLER und PACK (1962) nur in 9 Familien weitere Melanomträger:

a) Bei einem 29-jährigen Spanier wurde ein histologisch gesichertes malignes Melanom im rechten Scapulargebiet sowie an der rechten Halsseite ein Lymphknoten entfernt.

Zwei Jahre später erschien seine 14 Jahre alte Tochter mit einer schwarzen Hautläsion, die sich seit der Pubertät rasch vergrößert haben soll. Die histologische Untersuchung ergab allerdings ein juveniles Melanom.

b) Eine 38-jährige Patientin stellte im Bereich eines Pigmenttumors eine Veränderung fest, die sich histologisch als Lymphknotenmetastase eines malignen Melanoms darstellte.

Die Mutter zeigte ein ähnlich fatales Schicksal nach Exstirpation eines malignen Melanoms auf der Rückenhaut. Auch bei ihr metastasierte der Tumor mit weitgehender Generalisation in die inneren Organe. Auf Grund dieses klaren klinischen Bildes ist offensichtlich auf eine mikroskopische Untersuchung verzichtet worden.

Dem Sohn wurden 7 pigmentierte Flecken entfernt, die sich histologisch als junction nevi darstellten.

c) Bei einer 38-jährigen Schwangeren vergrößerte sich ein schon seit Geburt bestehendes Muttermal der rechten Scapularregion. 1957 wurde eine Monobloc-Dissektion der rechten Axilla durchgeführt. Fast jeder Lymphknoten enthielt ein metastatisches Melanom. Ihre Mutter verstarb an generalisierten Metastasen, die nach Excision eines Extremitäten-Melanoms in Erscheinung getreten waren. In beiden Fällen kann wohl auf eine durchgeführte histologische Untersuchung geschlossen werden.

d) Ein 13-jähriger Junge bemerkte ein schnelles Wachstum eines großen schwarzen "Muttermals" an der linken Temporalseite. Es zeigten sich starke metastatische Lymphknotenveränderungen bei den interparotidealen und präauriculären Gruppen. Auch bei ihm wurde eine Monobloc-Dissektion durchgeführt. Acht Monate nach dem Beginn des Wachstums folgte der Tod an pulmonalen Metastasen. Der Großvater soll nach Excision eines Hautmelanoms am Rücken ebenfalls an pulmonalen Metastasen ad exitum gekommen sein.

e) Ein 20-jähriges Mädchen starb an generalisierten Metastasen, nachdem auf der linken Temporalseite ein erhabener, ulcerierender, blutender Tumor gefunden worden war. Aus der Tatsache, daß auch hier eine Excision vorgenommen wurde, könnte auf eine histologische Klärung geschlossen werden.

1959 entfernte man ihrer Mutter ein malignes Melanom an der linken Wade. Die maligne Umwandlung soll sich innerhalb von drei Monaten vollzogen haben. Eine weitgehende Excision, aber keine Dissektion, der Hüfte wurde vorgenommen.

f) Bei einer 15-jährigen, schwangeren Patientin machte sich eine Veränderung eines angeborenen Muttermals am linken Unterschenkel über der Ferse bemerkbar. Die Patientin blieb 10 Jahre rezidivfrei.

Der Großvater mütterlicherseits verstarb mit 42 Jahren, ebenso ein mütterlicher Onkel, an einem malignen Melanom des Unterschenkels. Beide seien histologisch verifiziert worden und sind somit als gesichert anzusehen,

Bei der 5-jährigen Enkelin wurde im Alter von 5 Jahren die Excision eines junctional Naevus am linken Unterschenkel vorgenommen.

g) Zwei Schwestern - eine davon 23 Jahre alt - bemerkten beide eine Induration der Haut des rechten Zehs. Sie starben im Abstand von drei Monaten an generalisierten Metastasen eines malignen Melanoms. In beiden Fällen ist nach der Excision des Tumors zusätzlich eine Lymphknoten-Dissektion der Hüfte durchgeführt worden. Diese Maßnahme läßt den Schluß zu, daß zuvor durch histologische Untersuchung die Diagnose geklärt worden ist.

h) Bei einer 24-jährigen Patientin wurden seit dem 15.

Lebensjahr einige Male Naevuszellnaevi vom Rücken, Arm und Fuß entfernt, bis es zur Bildung eines malignen Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung kam. Im Laufe der Zeit bildeten sich noch weitere Primärherde im Bereich von Excisionen. Eine histologische Untersuchung wurde vorgenommen und die Diagnose malignes Melanom gesichert.

i) Durch Anwendung von Haarentfernungsmitteln soll es bei einer 38-jährigen Patientin zum Bluten einer braun-schwarzen Läsion gekommen sein. Nach der Excision und histologischen Untersuchung des entnommenen malignen Melanoms war die Patientin 13 Jahre rezidivfrei.

Bei 5 Schwestern und 3 Brüdern der Patientin traten keine Krankheitserscheinungen dieser Art auf.

Ein Jahr nach Behandlung dieser Patientin stellte sich bei ihrer 50-jährigen Schwester ebenfalls ein histologisch gesichertes malignes Melanom heraus, das sich aus einem kongenitalen Naevus entwickelt haben soll.

Nach Ablauf von sieben beschwerdefreien Jahren war eine Hüftdissektion notwendig geworden. Die Patientin starb mit 60 Jahren an pulmonalen und cerebralen Metastasen.

MILLER und PACK wiesen bei ihren kasuistischen Erhebungen auf die nicht zu vermeidende inkorrekte Zahl ihrer Fälle hin. Erkrankungen aus früheren Jahren, sowie von Familienmitgliedern, die bereits verstorben waren, konnten nicht berücksichtigt werden.

Nach Auffassung von MILLER und PACK können familiäre maligne Melanome einerseits auf eine vererbte Disposition für Pigmentflecke zurückzuführen sein, andererseits könnte die enge Korrelation von Augenfarbe, Haarfarbe und Hautpigmentation für die Entwicklung des malignen Melanoms entscheidend und richtungsgebend sein.

4. SALAMON, SCHNYDER und STORCK untersuchten 1964 im Gegensatz zu den bisher erwähnten Autoren erstmals 242 maligne Melanom-Fälle, die in der Strahlenabteilung der Dermatologischen Universitäts-Klinik Zürich beobachtet wurden, auf ihre familiären Verhältnisse hin. Dabei stellten die Autoren durch Befragen der Patienten fest, daß in 4 Fällen eine familiäre Häufung zu verzeichnen gewesen ist. Diese Familien wurden daraufhin genauer auf ihren Hautzustand hin untersucht.

- a) In der ersten Familie erkrankte die Probandin an einem histologisch gesicherten malignen Melanom der linken Scapula. Bemerkenswert ist, daß schon während der Pubertät Naevi gehäuft am Abdomen und an den Extremitäten auftraten.

Außerdem arbeiteten die Autoren besonders den Zusammenhang zwischen malignen Melanomen und Augen-, Haar- und Hautfarbe heraus. Die zuerst beschriebene Patientin hatte braune Haare und blaue Augen. Während bei der Schwester der Probandin und ihrem ältesten Sohn keine Krankheitserscheinungen auftraten, hatte ihr zweitgeborener Sohn sieben dunkel pigmentierte Naevi über den Körper verstreut. Er hatte blondes Haar und grau-blaue Augen, in deren linker Iris ein leicht brauner Sektor zu sehen war.

Der Vater der Probandin erkrankte mit 38 Jahren an einem histologisch gesicherten malignen Melanom der rechten Schläfe. Der Patient starb vier Jahre später an generalisierten Metastasen. Bei seiner jüngsten Schwester wurden am Rücken zwei braune Pigmentflecken excidiert, die sich bei histologischer Untersuchung als melanotische Präcancerose herausstellten. Als Nebebefund fand man bei der Patientin Epheliden an Stirn, Armen und Handrücken. Auch sie hatte blonde, im Alter ergraute, Haare und blaue Augen. Die übrigen 5 Schwestern des Vaters der Probandin waren gesund.

b) In der zweiten Familie hatte der Proband klinisch ein zu Anfang nicht sicheres malignes Melanom. Nach dessen Excision schossen 7 Jahre später Gruppen von erbsengroßen Tumoren blau-schwarzer Farbe auf der Außenseite beider Oberarme auf. Auch dieser Patient hatte zahlreiche Epheliden, hellbraune Haare und grau-blaue Augen. Außerdem litt seine Mutter an einem histologisch gesicherten Melanom des linken Knies, an dem sie einige Jahre später verstarb.

c) In der dritten untersuchten Familie bemerkte die Probandin nach der Geburt ihres ersten Kindes erstmals eine Veränderung der Haut eines kleinen Bezirkes an der Außenseite des Unterschenkels. Während der folgenden

zweiten Gravidität zeigte die Efflorescenz keine Verschlimmerung. Erst 2 Jahre später wurde ein histologisch gesichertes malignes Melanom diagnostiziert. Nebenbei war der Körper mit über 100 größeren und kleineren Pigmentnaevi übersät. Die Augenfarbe zeigte sich hier grün mit geringer Braunfärbung an beiden Pupillenrändern, die Haarfarbe schwarzbraun. Außer dem Großvater mütterlicherseits, bei dem nach chronischer Irritation beim Rasieren ein blau-schwarzes histologisch gesichertes malignes Melanom im Gesicht auftrat, waren alle übrigen Familienmitglieder gesund.

d) Das ebenfalls histologisch gesicherte maligne Melanom der Probandin in der vierten Familie hatte an der rechten Wange seinen Sitz. Die Patientin war ebenfalls Trägerin multipler Epheliden. 17 pigmentierte Naevi waren über den ganzen Körper verteilt. Sie besaß wiederum braune Haare und blaue Augen. Weiterhin stellte sich bei der väterlichen Tante nach histologischer Untersuchung eines hell pigmentierten Tumors im Gesicht ein amelanotisches polymorphzelliges Melanom heraus. Der Vater sowie die Mutter erkrankten an einem nicht näher beschriebenen Carcinom.

15. Eine kurze Notiz über ein familiäres Vorkommen eines malignen Melanoms bei Mutter und Tochter finden wir bei KORTING (1964). Da sich der Autor jedoch hauptsächlich mit Klinik und Therapie der malignen Melanome beschäftigt, sind bei ihm keine genaueren Angaben über familiäre Einzelheiten zu entnehmen.

16. Eine weitere Untersuchung über familiäre maligne Melanome hat der Amerikaner SCHOCH (1963) durchgeführt.

Leider liegt auch hier keine systematische Erforschung der Familien von Melanomträgern vor. Offensichtlich stieß SCHOCH durch Zufall auf einen Zusammenhang, denn er begann seine Untersuchungen erst, als er festgestellt hatte, daß drei Mitglieder einer Familie wegen eines malignen Melanoms in seiner Behandlung waren. Durch diese familiäre Häufung aufmerksam geworden, begann er sich mit der Familie eingehender zu befassen.

Eine 60-jährige Patientin konsultierte den Arzt wegen verdickter Lymphknoten in der rechten Axilla. Die Biopsie ergab eine spindelzellige Metastase eines bisher unbekannten malignen Melanoms. An der äußeren Haut konnten keine Pigmentflecken festgestellt werden. Die Patientin hatte blaue Augen, blondes Haar und einen hellen Hauttyp.

Zwei Söhne von insgesamt 9 Kindern erkrankten ebenfalls an einem malignen Melanom. Zunächst entwickelte sich bei einem 18-jährigen Sohn eine tumoröse Vorwölbung an der linken Schläfe, die histologisch ein malignes Melanom ergab. Zusätzlich fielen über den ganzen Körper verstreut zahlreiche Naevi von verschiedener Gestalt und Größe auf. 13 Jahre später wurde ein kleines Neurom am Kinn und ein Naevus an der linken Schulter excidiert. Die histologische Untersuchung ergab ein ganz oberflächliches malignes Melanom. Ein drittes Melanom entstand ein Jahr später aus einem seit Kindheit bestehenden Naevus am linken Arm. Auch dieser Patient hatte blaue Augen, blondes Haar und helle Haut.

Bei dem 35-jährigen Bruder war ein blauschwarzer Tumor an der rechten Brustwarze lokalisiert. Hier ergab die Biopsie ebenfalls ein malignes Melanom. Weitere fünf Naevi fanden sich im Bereich des Unterkörpers. Dieser Patient hatte im Gegensatz zu seiner Mutter und seinem Bruder braunes Haar, nußbraune Augen und einen sandfarbenen Hauttyp.

1964 machten BOWEN, BRADY und JONES auf ein familiäres Geschehen bei Mutter und Tochter aufmerksam. Erster Beginn zeigte sich bei der 45-jährigen Frau in Form von doppelten und verzerrten Sehen. Es wurden hinter der Retina sich vorwölbende Tumormassen festgestellt. 1 1/2 Jahre nach Enukleation des rechten Auges starb die Patientin an Lebermetastasen. Histologisch wurde ein malignes Melanom vom Mischzellentyp diagnostiziert.

Die 26-jährige Tochter war durch das Schicksal der Mutter beim Auftreten ähnlicher Symptome gewarnt. Bei ihr hatte der Tumor seinen Sitz in der Umgebung der Macula. Nach entsprechender Enukleation des rechten Auges traten bis heute keine Metastasen auf. Histologisch stellte sich ein malignes Melanom vom gemischtzelligen, aber vorwiegend fascikulären Typ heraus.

Ein ähnliches Vorkommen bei den anderen Familienmitgliedern konnte auch auf näheres Befragen nicht angegeben werden.

18. Eine große Zahl von familiären Melanom-Fällen entdeckte TURKINGTON (1965) beim Durchsehen von 250 Krankengeschichten. Bemerkenswert ist zunächst, daß sich dabei unter den 250 Kranken mit malignem Melanom 48 Augenmelanome (20%) ohne jede familiäre Häufung dieses Melanomtyps fanden. Bei 15 Patienten mit malignem Melanom der Haut hingegen stellte er eine auffällige familiäre Häufung fest. Von diesen 15 hat der Autor durch schriftliche oder mündliche Auskünfte über diese Kranken 14 Stammbäume vollständig erfassen können. Dabei sei noch vorweg bemerkt, daß nur histologisch einwandfrei gesicherte Fälle in die Untersuchung einbezogen wurden.

- a) Im ersten Fall erkrankte eine 41-jährige Frau an einem malignen Melanom der Fußsohle. Ebenfalls ein Melanom des rechten Fußes exidierte man ihrer 41-jährigen mütterlichen Tante.
- b) Im zweiten Fall bemerkte ein 44-jähriger Mann einen schwarzen Pigmentfleck am Rücken. Seine Mutter hatte gleichfalls ein Melanom am Rücken.
- c) Der dritte von ihm untersuchte Fall betrifft einen 67-jährigen Mann, bei dem sich ein schwarzes Muttermal vor dem rechten Ohr läppchen rapide vergrößerte. Der altersmäßig nicht bekannte Großvater verstarb an einem malignen Melanom der Extremitäten.
- d) Als vierten Fall beschreibt TURKINGTON eine 64-jährige Frau mit einem malignen Melanom am lateralen Fußrücken. Bei dem mit 69 Jahren verstorbenen Vater war das maligne Melanom am linken Handrücken lokalisiert gewesen.
- e) Im 5. Fall wurde einer 64-jährigen Patientin wegen eines malignen Melanoms der große Zeh des rechten Fußes amputiert. 8 Monate später verstarb sie an Hirn-, Lungen-, Leber- und Hautmetastasen. Bei ihrem Vater wurde mit 77 Jahren ein Melanom des Rückens entfernt.
- f) Im folgenden 6. Fall stellte sich bei der Untersuchung eines 53-jährigen Mannes ein malignes Melanom der rechten Schulter heraus. An der gleichen Stelle war schon seit 23 Jahren ein ruhender Pigmentnaevus ohne irgendwelche Zeichen einer Aktivität vorhanden. Beide Großväter sollen an einem malignen Melanom mit Sitz etwa in der Nackenmitte verstorben sein.

g) Bei der 7., einer 33-jährigen, Probandin wurde ein malignes Melanom an der Ulnarseite der linken Hand diagnostiziert. Bei ihrer 35-jährigen Schwester war das Melanom am Rücken lokalisiert. Mit 58 Jahren war bereits der Vater der beiden Schwestern an einem malignen Melanom am Hals gestorben.

h) Ein 63-jähriger Patient wurde wegen melanotischer Tumoren behandelt. Ihm wurde unter anderem ein Auge entfernt. Außerdem wurden im Abdomen bei einer Gallenblasenoperation ausgedehnte Tumormassen gefunden. Die ursprüngliche Geschwulst konnte nicht mehr lokalisiert werden. Seine 40-jährige Schwester starb an Metastasen, die von einem Stirnmelanom ihren Ausgang nahmen. Hinzu kommen noch ein mütterlicher Onkel und ein väterlicher Großonkel, die beide an ausgedehnten Melanommetastasen starben.

i) Auf Grund einer Verletzung des linken Zehs wurde man im Fall 9 auf das maligne Melanom aufmerksam, das ebenfalls dort lokalisiert war. Eines der Geschwister erkrankte im 60. Lebensjahr an einem malignen Melanom am Hals.

k) Der 10.Fall ergab bei einer 70-jährigen Frau ein malignes Melanom am linken Ohr. Mit derselben Lokalisation erkrankte auch eine mütterliche Cousine an einem malignen Melanom.

l) Als 11.Fall schildert TURKINGTON eine 56-jährige Patientin, bei der Hirn-, Haut- und Rückenmarksmetastasen durch entsprechende Symptome sich zu erkennen gaben. Der Melanomursprung ließ sich jedoch weder an der Haut noch am Auge feststellen. Ihr Vater starb mit 68 Jahren an einem malignen Melanom, das von der vorderen Thoraxseite seinen Ausgang genommen hatte.

m) Die 12. Untersuchung führte zu dem Ergebnis, daß ein 63-jähriger Farmer an mehreren malignen Melanomen am linken Knie, an der rechten Wange und oberhalb des Schlüsselbeins erkrankte. Der Großvater hatte ebenfalls ein malignes Melanom der rechten Wange. Der Vater, sowie zwei Onkel des Patienten litten an spinozellulären Carcinomen des Gesichtes.

n) Als 13. Fall beschreibt TURKINGTON das Schicksal einer 28-jährigen Frau, die auf Grund eines malignen Melanoms am Rücken schon mit 29 Jahren verstarb. Die Todesursache der 52-jährigen Mutter war ein malignes Melanom des rechten Fußes, während die mütterliche Tante mit 55 Jahren an einem malignen Melanom am Rücken verstarb und der Bruder mit 38 Jahren an einem ebensolchen der rechten Ferse. Auffällig ist, daß auch zwei andere Brüder und eine Schwester an einem unbekannten Tumor erkrankten.

o) Der 14. Fall befaßt sich mit einem 39-jährigen Mann, an dessen rechter Körperpartie sich ein Melanom ausbreitete. Sein Vater hatte mit 59 Jahren ein Basalzellencarcinom und ein malignes Melanom am rechten Ohr, sein Bruder ein Lipppencarcinom. Die väterliche Cousine zeigte mit 41 Jahren das klinische Bild eines malignen Melanoms am rechten Unterschenkel.

p) Im Fall 15 berichtet uns TURKINGTON von einem 69-jährigen Patienten, der bereits 16-mal die Klinik zur Entfernung von spinozellulären Carcinomen, Basaliomen und senilen Keratosen aufgesucht hatte. Zuletzt wurde ein Naevus mit einer "junctional activity" von der rechten Wange excidiert. Trotzdem traten multiple Metastasen eines malignen Melanoms im Lymphknotenbereich auf. Bereits der Vater des Patienten sei an einem malignen Melanom der Gesichtshaut mit 55 Jahren gestorben.

ARBEITSMETHODIK

1. Ermittlung von Familiendaten

Um zu der Frage, ob in der Familie eines Melanomkranken mehrere Erkrankungsfälle zu verzeichnen sind, Stellung nehmen zu können, haben wir versucht, die Familien eines kleinen Patientengutes durch persönliche Untersuchung systematisch zu erfassen.

Das Marburger Patienteneinzugsgebiet - Teile des Hessischen Berglandes und des Westerwaldes - schienen für unsere Untersuchungen besonders günstig, da die dort wohnende Landbevölkerung noch verhältnismäßig eng zusammenwohnt und daher eine Sippe selten weiter als über vier bis fünf Dörfer verstreut ist.

Aus den uns freundlicherweise von der Dermatologischen Universitätsklinik und der Strahlenklinik der Universität Marburg zur Verfügung gestellten Karteien und Jahrbüchern von 1954 bis 1964 entnahmen wir die Personalien sämtlicher in diesem Zeitraum wegen eines malignen Melanoms aufgenommen Patienten.

Aus den Krankengeschichten dieser 29 Ausgangsfälle sowie durch Rückfragen bei den Standesämtern und Gemeindevertretungen waren wir in der Lage, die zum Teil weitverzweigten Stammbäume der Probanden aufzustellen. Diese Stammbäume wurden jeweils bei den nachfolgenden Untersuchungen überprüft und ergänzt.

Zwei unserer Ausgangsprobanden gehörten einer großen Sippe an. Diese Tatsache war vor Beginn unserer Untersuchungen nicht bekannt. Somit standen uns 29 Familien für unsere Untersuchungen zur Verfügung.

2. Familienuntersuchungen

Diese 28 Familien repräsentieren eine Anzahl von 755 Personen; davon wurden 533 von uns persönlich untersucht. Bei den restlichen 222 Familienmitgliedern konnten wir infolge verschiedener Schwierigkeiten nur anamnestisch gewonnene Befunde für unsere Ergebnisse verwerten. Zu diesen gehörten einmal diejenigen, die zum Untersuchungszeitpunkt bereits verstorben waren, zum anderen solche, die ihren Wohnsitz in der Ostzone oder im Ausland hatten.

Wir konzentrierten uns bei der Befunderhebung vor allem auf die Effloreszenzen und deren Anzahl, die Morphologie und das zeitliche Auftreten, die Hautpigmentierung, den Hauttyp, die Haarbeschaffenheit, sowie Augen- und Haarfarbe. Weiterhin interessierten uns die allgemeine Geschwulstbelastung in den einzelnen Familien und die Rolle von traumatischen Einflüssen.

Die Angehörigen eines jeden Probanden wurden jeweils an ihrem Wohnort aufgesucht. Dabei erwies es sich oft als schwierig, diese zu einer körperlichen Untersuchung zu bewegen, vor allem, wenn sie sich völlig gesund wähnten. Außerdem war es wegen der verschiedenartigen Berufstätigkeit und Freizeitgestaltung der einzelnen schon aus zeitlichen Gründen äußerst schwierig, 533 Personen zu untersuchen.

3. Nebenuntersuchungen

Um unseren Häufigkeitsangaben bei malignen Melanomen eine größere Bedeutung beimessen zu können, erschien es uns notwendig, vergleichendes Zahlenmaterial bei Familien, deren Ausgangsprobanden keine Melanombelastung zeigten, zu erhalten.

Im Rahmen einer Nebenuntersuchung befragten wir deshalb 28 alte Leute über 60 Jahre in einem Marburger Altersheim nach dem Vorkommen von Krebserkrankungen in ihren Familien.

Zum anderen hielten wir es für erforderlich, ebenfalls eine Nebenuntersuchung über die Naevihäufigkeit bei 28 willkürlich ausgesuchten Studenten der Universität Marburg anzustellen, deren Ergebnisse wir nachfolgend diskutieren werden.

4. Fehlerquellen

Uns stand nur ein relativ kleines Patientengut zur Verfügung, was durch die große Seltenheit des malignen Melanoms an sich bedingt ist. Dabei sind wir von jenen Fällen ausgegangen, die in den letzten zehn Jahren an der Universitäts-Hautklinik - sowie der Strahlenklinik - klinisch und histologisch diagnostiziert worden sind.

Jedoch sind wir uns im klaren, daß unseren Untersuchungsergebnissen der Mangel der kleinen Zahl anhaftet. Dieses Faktum wird noch durch weitere Mängel verstärkt.

Einmal kann eine gewisse Ablehnung oder Mißtrauen dem untersuchenden Arzt gegenüber ein Verschweigen einer wichtigen Aussage bedingen, zum anderen wird des öfteren aus Wohlwollen dem Untersucher gegenüber einer harmlosen Hautveränderung bei einem Angehörigen eine größere Bedeutung beigemessen als gerechtfertigt.

Bei diesen Untersuchungen mußten wir immer wieder feststellen, wie wenig der Einzelne in großen Familien über die Erkrankungen anderer Angehöriger informiert ist.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor liegt in der Möglichkeit, daß bei bereits verstorbenen Familienmitgliedern ein malignes Melanom vorgelegen hat, ohne daß es vorher Beschwerden gemacht oder als solches erkannt worden war.

Um trotz allen uns bekannten Fehlerquellen zu genetisch brauchbaren Ergebnissen zu kommen, legten wir unseren Untersuchungen die angeführten Maßstäbe zu Grunde:

- a) persönliche Untersuchung der Familien eines Melanomträgers
- b) möglichst vollständige Erfassung der Geschwisterschaften
- c) klinische und histologische Diagnostik

Nur, wenn diese Kriterien erfüllbar waren, haben wir die jeweils untersuchte Familie in unsere Betrachtungen einbezogen.

5. Kasuistik mit Stammbäumen

a) Familiäre maligne Melanome

Familie 1 (Stammbaum A)

Fall a: V/21 (Probandin: geb.1945, gest.1962)

Die 15-jährige Christa M. wurde in der Universitäts-Hautklinik vom 20.6.-20.7.1960 wegen maligner Veränderungen eines braunen Muttermals am behaarten Kopf in Höhe der Stirnhaargrenze stationär behandelt.

Innerhalb des letzten viertel Jahres hatte sich das seit Kindheit bestehende Muttermal plötzlich vergrößert und deutliche Blutungsneigung gezeigt. Nach Angaben der älteren Schwester soll der braune "Fleck" häufig beim Kämmen verletzt worden sein, ebenso sollen die Veränderungen etwa mit dem Auftreten der Menarche zeitlich zusammengefallen sein.

Bei der Behandlung zeigte das Muttermal folgende morphologische Charakteristika: An der linken Stirnseite befand sich ein 2 x 1/2 cm langer, ovaler, rötlich-brauner Herd mit unregelmäßig fein gezacktem Rand. Der größte

Erläuterungen zu den Stammbäumen



Männer



Frauen



Erkrankte



Proband



untersuchte Personen



erkrankte Personen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits verstorben waren, über die aber klinische Befunde vorlagen



zuverlässige Angaben der Angehörigen verwertet

ohne Strich

keine genauen Angaben zu erfahren



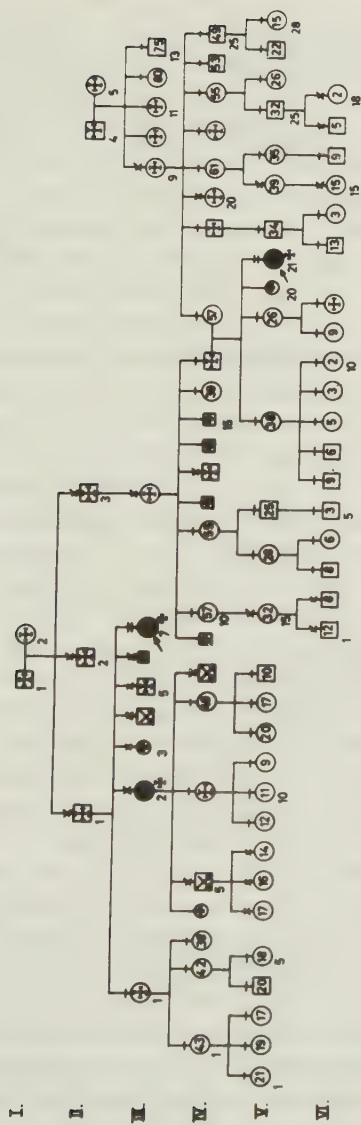
Altersangabe zum Zeitpunkt der Untersuchung (August - Dezember 1963)



Personen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits verstorben waren



gefallen



Familie 1 (Stammbaum A)

Teil des Tumors war nur leicht erhaben. Schon während des stationären Aufenthaltes zeigte die Patientin eine hühnereigroße Lymphknotenschwellung im linken Submandibularbereich. Zunächst war man der Ansicht, diese resultiere aus einer Vereiterung der Mandeln. Deshalb tonsillektomierte man die Patientin. Als auch danach kein Rückgang festzustellen war, dachte man an ein tuberkulöses Infiltrat und behandelte mit Neoteben. Nach Exstirpation des Tumors in toto wurde histologisch ein malignes Melanom auf dem Boden einer Melanosis praeblastomatosa circumscripta DUBREUILH festgestellt. In der Folgezeit traten subcutane Hautmetastasen an der rechten Schulter und am äußeren rechten Mammaquadranten auf. Weiterhin fand sich ein kirschgroßer Tumor im epigastrischen Winkel, sowie mehrere kleinere oberhalb des Schambeines und über dem linken Glutaeus maximus. Ein Anhalt für pulmonale und cerebrale Metastasen ergab sich z.Zt. des Todes am 14.6.1962 nicht, jedoch bestand eine vier bis fünf querfingerbreite Lebervergrößerung unterhalb des Rippenbogens.

Klinische Diagnose: Malignes Melanom

Histologie: Untersuchung eines markstückgroßen Hornstückes mit melanotischem Tumor im Zentrum.

In der an den Rändern des Präparates nicht besonders auffälligen Epidermis kommt es nach der Mitte zu einer allmählichen Vermehrung von Melanozyten in der Basalschicht. Mit ziemlich scharfer Grenze ändert sich dann die Struktur der Epidermis durch Auftreten intraepithelialer Ballen pigmentierter Zellen. Zunächst beschränkten sich diese auf die basalen Zellschichten. Nach der Präparatmitte zu werden sie aber immer größer und unregelmäßiger, durchsetzen die Epidermis bis zur Hornschicht, um schließlich in großer Menge in die Cutis abzutropfen. Sie lassen im Bindegewebe noch eine naevoide Lagerung erkennen, unterscheiden sich aber von den normalen Naevus-

zellen durch ihre stärkere Polymorphie und durch ihre mäßige, aber deutlich vorhandene mitotische Aktivität. Am vordringenden Teil hat sich am Rand eine bandartige entzündliche Infiltration entwickelt. Zwischen diesem Infiltrat und den Tumorzellen liegen reichlich Melanophoren.

Histologische Diagnose: Malignes Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa DUBREUILH

Fall b: III/7 (Probandin: geb.1908, gest.1960)

Die 47-jährige Hausfrau Marie Elisabeth Sch. - eine Großtante väterlicherseits - hatte schon als Kind an der linken Schläfe ein braunes Muttermal. Im Klimakterium begann dieses erstmals größer und kugelig zu werden, zu nässen und zu jucken.

Bei der stationären Aufnahme zeigte sich an der linken Stirn-Schläfenseite ein pfenniggroßer, etwas erhabener, bräunlicher Tumor, der in den Randgebieten stark dunkel gefärbt war. Im Zuge der Behandlung vom 7.3.-23.3.1956 wurden außerdem noch Cancroide am Nasenrücken, sowie 1959 ein Carcinoma solidum der linken Mamma festgestellt. Trotz Exstirpation und Bestrahlung kam es an der Haargrenze zu einem Rezidiv in Form von drei kleinen leicht erhabenen Pigmentflecken, sogenannten Satellitentumoren. Eine fortschreitende Metastasierung in die linke Axilla, in den rechten Ober- und Unterarm, in Beckenraum und Hüfte, war nicht mehr aufzuhalten.

Die Patientin starb 1960 u.a. an Gehirnmetastasen.

Klinische Diagnose: 1. Malignes Melanom. 2. 1959 histologisch gesichertes Carcinoma solidum der linken Mamma.

Histologie: Makroskopisch: 10-pfennigstückgroßes Hautstück mit zentralem blau-braunem, gut linsengroßen Tumor. Mikroskopisch: Die durchgehende intakte Epidermis zeigte in der Mitte des Schnittes am Orte der stärksten Röntgenstrahlwirkung plumpzapfige Proliferationen. Nicht immer

ist die Grenze dieser Zapfen scharf. Mitunter verlieren sie sich in einzeln liegende Zellen. Darunter liegt nach unten scharf begrenzt ein dichtes diffuses entzündliches Infiltrat, das vornehmlich aus lymphoiden Zellen besteht. Innerhalb dieses Infiltrates trifft man auf Tumorverbände, die epithelialen Charakter haben. Eine größere Anzahl dieser Zellen ist mit dunkelbraunem Pigment vollgestopft. In der Basalzellschicht der Epidermis liegen ungewöhnlich reichlich Melanozyten.

Histologische Diagnose: Röntgenbestrahltes atypisches Melanom mit sekundärer Proliferation der Epidermis.

Fall c: III/2

Auf einen dritten Fall von malignem Melanom in dieser Familie stießen wir bei der Untersuchung und Befragung der 72 Angehörigen. Es handelt sich um die älteste Schwester von Fall b - ebenfalls eine Großtante väterlicherseits von Fall a -. Da die Patientin schon verstorben war, mußten wir auf durchaus glaubwürdige Aussagen von Verwandten zurückgreifen.

Es soll am Hals ein markstückgroßes, braunes, borkiges Muttermal bestanden haben, das zum Bluten neigte und sich ständig vergrößert haben soll. Auch war eine dicke, knotige Schwellung am Arm bekannt. Der Tod soll durch Magenkrebs verursacht worden sein. Auf Grund des klinischen Verlaufes und des Erscheinungsbildes möchten wir rückwirkend Metastasen eines malignen Melanoms nicht ausschließen. Trotzdem uns eine Einsicht in die klinischen Unterlagen nicht möglich war, ist mit großer Sicherheit anzunehmen, daß auch hier ein malignes Melanom vorgelegen hat.

Auf einige besondere Merkmale des familiär vorkommenden Melanoms, die in der großen von uns untersuchten Familie typisch in Erscheinung traten, möchten wir hier noch besonders hinweisen:

- 1.) Betonen möchten wir, daß alle drei Melanome von der Haut ausgingen und ihre Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich hatten. Fall a und Fall b zeigten ein klinisch und histologisch ähnliches Erscheinungsbild.
- 2.) Die Verteilung der Haar-, Haut- und Augenfarbe in der Familie war insofern recht interessant, als nämlich fast alle Verwandten der Mutter des Falles a durch braune Augen, dunklen Teint und schwarzbraune Haare auffielen, während auf der väterlichen Seite blau-graue Augen, blondes bis mittelblondes Haar und helle empfindliche Haut überwogen. Nach Aussagen der Mutter von Fall a soll gerade diejenige ihrer beiden Töchter, die später am malignen Melanom erkrankte, im äußeren Erscheinungsbild eindeutig in die Familie des Vaters und damit der Großtanten "geschlagen" sein.

Aus den Abbildungen 1 und 2 wird deutlich, wie sich die Augen- und Haarfarben auf die väterliche und mütterliche Aszendenz von Fall a verteilen.

a) In der väterlichen Linie fanden sich 32 Angehörige mit blauen bis grauen Augen (50,8%) und nur 18 (28,5%) mit braunen Tönen der Augenfarbe. Über 13 (20,6%)

Mitglieder der Familie haben wir keine Informationen erhalten können. In der mütterlichen Familie hingegen hatten 12 Angehörige (30,7%) blaue bis graue Augen, dagegen 24 Mitglieder (61,5%) braune Augen. Bei 3 Angehörigen war keine Ermittlung möglich gewesen (7,7%).

b) In ähnlicher Weise verhielten sich in beiden Familienzweigen die Haarfarben. In der väterlichen Familie waren 30 Angehörige (47,6%) mit blonden bis mittelblonden Haaren und nur 20 (31,7%) mit braunen bis schwarzen Haaren. Bei 13 Angehörigen (20,6%) blieb uns deren Haarfarbe unbekannt.

Die mütterliche Familie zeigte wiederum ein umgekehrtes Verhältnis: 12 Mitglieder (30,7%) mit blonden bis mittelblonden Haaren und 24 Angehörige (61,5%) mit

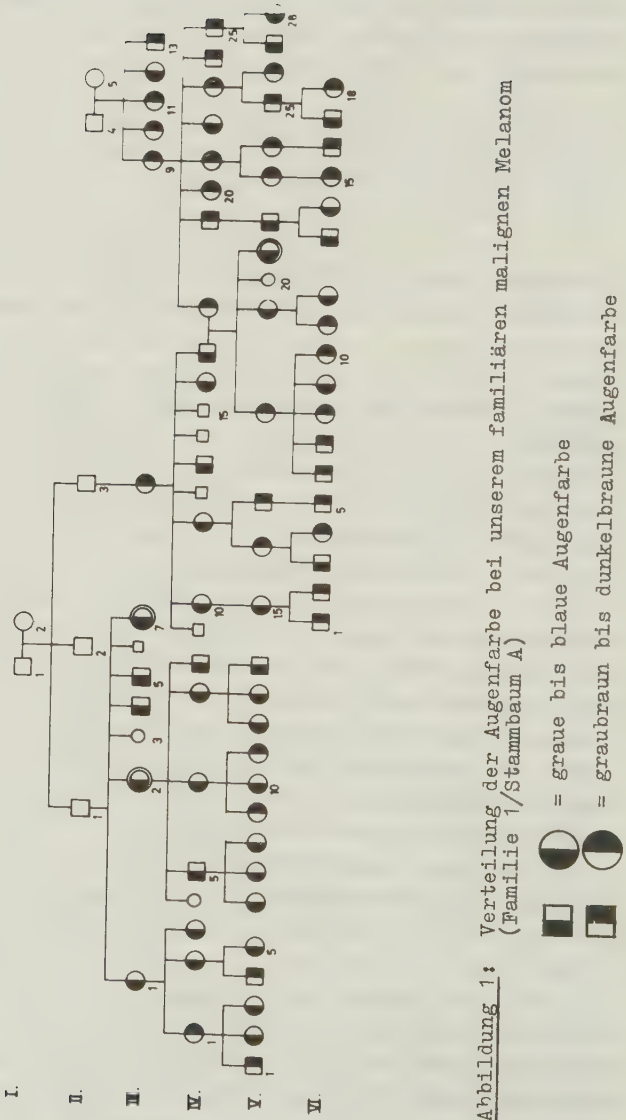
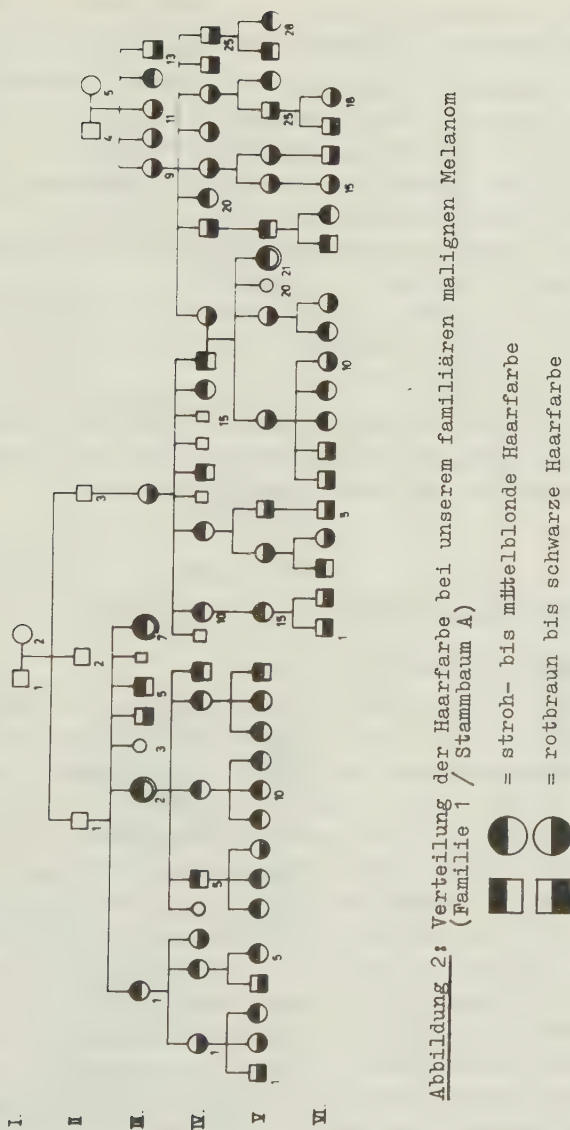


Abbildung 1: Verteilung der Augenfarbe bei unserem familiären malignen Melanom (Familie 1/Stammbaum A)



braun-schwarzen Haaren. Wie oben haben wir über 3 Angehörige (7,7%) keine Angaben erhalten können.

- 3.) In der Familie waren noch vier weitere Krebsvorkommen bekannt: (vgl. Stammbaum A)

II/2 soll an Nasenkrebs verstorben sein.

III/2 Die Todesursache soll nach glaubhaften Angaben des Schwagers Magenkrebs gewesen sein.

III/7 Außer am malignen Melanom war die Probandin noch an Brustkrebs erkrankt.

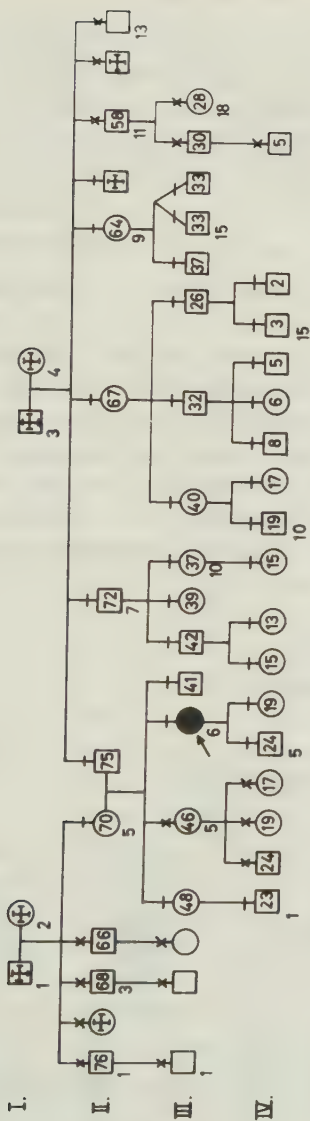
IV/19 Ein mütterlicher Onkel (IV/19) der Probandin V/21 (Fall a) starb mit 64 Jahren an Leber- und Gallenblasenkrebs.

- 4.) Keine Abweichungen ergaben sich bei der Häufigkeit und Verteilung der Naevuszellnaevi und Epheliden gegenüber den anderen Familien.

b) Nichtfamiliäre Fälle

Familie 2 (Stammbaum B)

Im April 1958 bemerkte die 1919 geborene, 45-jährige Probandin Helene S. (III/6) eine Größenzunahme eines braunen, erhabenen Muttermals am rechten Unterschenkel, handbreit über dem Malleolus externus. Bei näherer Betrachtung stellte sich klinisch ein etwa bohnen großes, erhabenes, bräunlich pigmentiertes, ulceriertes, beginnendes malignes Melanom heraus, das im Zentrum schwärzlich pigmentiert und von unebener Oberfläche war. An weiteren Hauterscheinungen fand man bei der Patientin noch 2 bis 3 erbsgroße Hyperkeratosen am rechten Ober- und Unterschenkel, einen Naevus von Linsengröße an der rechten Gesäßseite sowie etwa 40 bis 50 stecknadelkopfgroße Naevuszellnaevi diffus über den ganzen Körper verstreut. Bisher zeigten sich bei der Patientin keine Metastasen.



Familie 2 (Stammbaum B)

Klinische Diagnose: Malignes Melanom

Histologie: Wucherungen von Naevuszellnestern im Bereich des Corium mit wulstförmiger Verdickung der Haut. Diese stehen überall mit der Epidermis in direkter Verbindung und bilden ziemlich reichlich Melanin. Deutliche Kern- und Zellpolymorphien. Mitosen vereinzelt nachweisbar, reichlich Melanoblasten.

Histologische Diagnose: Beginnendes malignes Melanom.

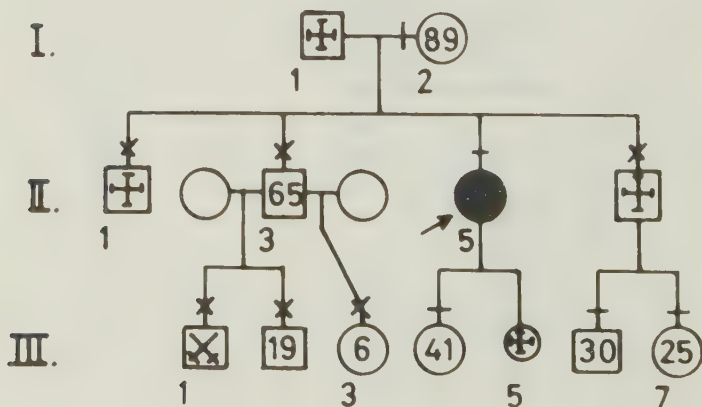
In der Familie war kein weiterer Melanomerkrankungsfall bekannt.

III/7, der Bruder der Probandin bot ein auffälliges Hauterscheinungsbild. Der Oberkörper war mit Naevi jeder Art, Größe und Farbe übersät. Einige von den Effloreszenzen sollen sich vergrößert und intensiver dunkel verfärbt haben. Zum Zeitpunkt der Untersuchung fanden sich aber keine anderen Malignitätszeichen.

Ein väterlicher Onkel (II/12) ist an Magenkrebs verstorben.

Familie 3 (Stammbaum C)

II/5: Probandin, geb.1900



Diese Familie konnten wir in Marburg und im südhessischen Raum untersuchen. Leider mußten wir uns z.T. auf anamnestiche Angaben von einzelnen Angehörigen verlassen. Hervorzuheben ist wiederum die Assoziation zweier unter hormonellen Einfluß stehenden Tumoren, nämlich eines malignen Melanoms mit einem Mamma-Carcinom. Auch ist in der verhältnismäßig kleinen Familie eine erhöhte Krebsbelastung zu erkennen gewesen.

Anamnese: Der Vater (I/1) verstarb an einem Gehirntumor, die 89-jährige Mutter (I/2) leidet an Brustkrebs, die Probandin (II/5) selbst an Brustkrebs und einem malignen Melanom, während bei einem Bruder (II/6) Zungenkrebs die Todesursache war. Bei der Tochter (III/4) wurde ein gutartiger Knoten in der Brust sowie ein Muttermal von Linsengröße an der Oberlippe entfernt.

Als Nebebefund ergab sich bei der 64-jährigen Wäschebeschließerin Erlisabeth N. ein juckender, nässender, blutender, exulcerierter, pigmentierter Tumor etwa in Rückenmitte. 1961 kam die Patientin in klinische Behandlung wegen eines suspekten Knotens in der Brust mit eingezogener rechter Mamille. Die Verhärtung in der Mamma waren Frau N. seit einem viertel Jahr, die melanotische Geschwulst seit 1 1/2 Jahren bekannt. Besonders hervorzuheben ist der sehr unreine seborrhische Hauttyp der Patientin. Erst in den letzten beiden Jahren seien die vielen teils helleren, teils dunkleren stecknadelkopf- bis groschengroßen Pigmentflecken zum Vorschein gekommen. Besonders ins Auge sprangen bei der Untersuchung ein erbsgroßer, pigmentierter Naevus am rechten Oberschenkel, eine Verrucae vulgaris an der rechten Handinnenseite sowie zwei bis drei Keratosen im Gesicht. Auch bei dieser Probandin treffen wir auf eine braune Haarfarbe und braune Augen.

Klinische Diagnose: Malignes Melanom, Mamma-Carcinom.

Histologie des malignen Melanoms: Oberflächlich geschwürig

zerfallendes, härter entzündlich infiltriertes Melanom der Rückenhaut mit Kernatypien.

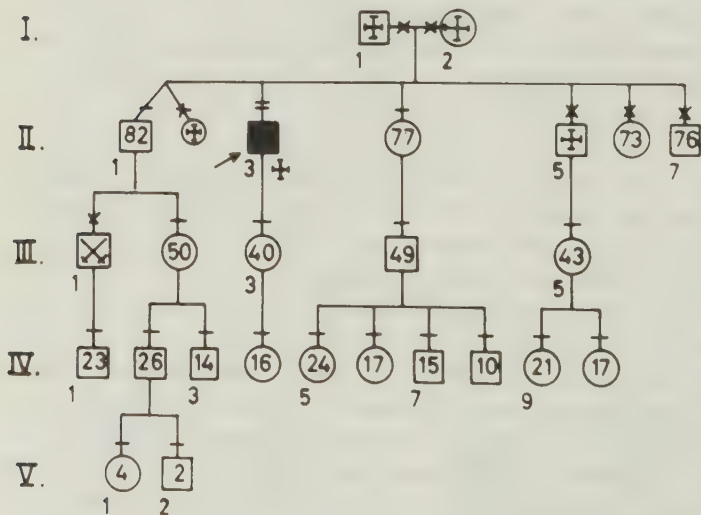
Histologische Diagnose: Malignes Melanom

Milchgangscarcinom bei stärkerer Fettdurchwachsung und herdförmiger chronischer fibröser Mastopathie.

Alle übrigen Familienmitglieder waren zur Zeit der Untersuchung gesund.

Familie 4 (Stammbaum D)

II/3: Proband, geb.1883, gest.1963



Schon seit 1950 beobachtete der Proband Heinrich Andreas B. (II/3) die Größenzunahme eines dunkelfarbenen Fleckes an der linken Wange. Das Wachstum nahm seit November 1961

nach allen Seiten rapide zu. Neben helleren braunen Stellen bildeten sich mehrere schwarze in den Außenbezirken der etwa 5-markstückgroßen, fast planen Fläche. Es bildete sich dann erstmals ein erbsengroßes, schwarzes Knötchen, das bis zum Tage der ersten Behandlung (Juli 1962) in der Universitäts-Hautklinik zu einem kirschgroßen Knoten herangewachsen war.

Klinischer Befund: Auf der linken Wange war ein kleinhandtellergrößer, scharf aber unregelmäßig begrenzter Hautbezirk mit ungleichmäßig braun bis braunschwarzer Hyperpigmentierung lokalisiert. Im medialen oberen Quadranten saß ein gestielt aufsitzender, kirschgroßer Tumor von brüchiger Konsistenz, der oberflächlich mit Blutkrusten bedeckt war. In der näheren Umgebung innerhalb und unterhalb des pigmentierten Bereiches fielen fünf reiskorn- bis linsengroße kalottenartig gewölbte blauschwarze Tumoren mit glatter Oberfläche auf. Es hatte sich außerdem schon eine pflaumengroße, derbe Lymphknotenmetastase am linken Kieferwinkel gebildet. Ursächlich durch die Krankheit erfolgte der Tod zwei Monate nach der letzten Behandlung.

Klinische Diagnose: Malignes Melanom

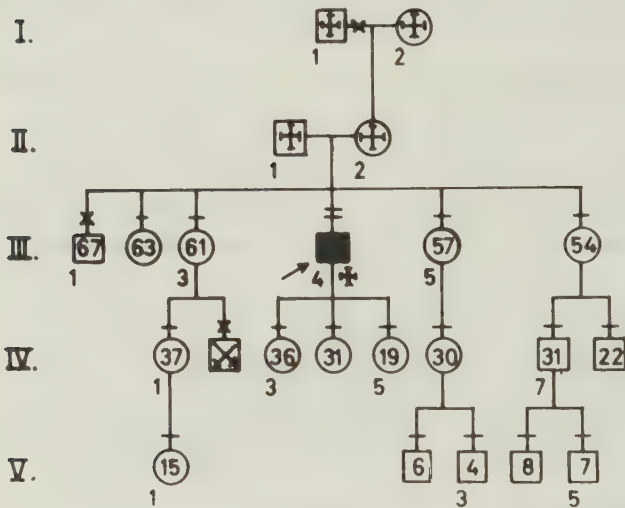
Histologische Diagnose: Malignes Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa DUBREUILH

Die übrigen Familienmitglieder waren zur Zeit der Untersuchung gesund.

Die Mutter des Probanden (I/2) hatte ein ausgedehntes Kopfhautbasaliom. Die Schwester des Probanden (II/4) hat ein etwa markstückgroßes Basaliom an der Stirnhaargrenze. Bei einem Großneffen (IV/1) war ein fingernagelgroßer, brauner, nicht behaarter Pigmentnaevus am rechten Unterschenkel lokalisiert. Der zweite Großneffe (IV/3) hatte einen 1 x 1/2 cm großen behaarten Naevus an der Oberlippen-Nasenrinne.

Familie 5 (Stammbaum E)

III/4: Proband, geb.1904



Im Oktober 1960 machte sich erstmals eine Wachstumsneigung eines alten, seit der Kindheit bestehenden Muttermals bemerkbar. Es blutete öfters und begann zu jucken. Bei der klinischen Untersuchung am 16.1.1961 in der Universitäts-Strahlenklinik fiel ein pfennigstückgroßes, dunkelbraunes Gebilde auf, dessen Oberfläche unregelmäßig höckerig und teilweise mit Schorf bedeckt war. Feine pigmentierte Ausläufer strahlten in die umgebende Haut aus. Zu dieser Zeit ergaben sich klinisch keine Lymphknotenmetastasen. Die BSG war 2/5, die Thormählensche Probe $\emptyset$. Außerdem waren bei ihm noch fünf Verrucae seborrhoeicae am Oberkörper sowie sechs bis acht Pigmentnaevi verschiedener Größe vorhanden. Drei Jahre später mußte wegen eines Rectumtumors ein Anus

praeter angelegt werden. Möglicherweise handelte es sich dabei um eine Metastase eines malignen Melanoms.

Klinische Diagnose: malignes Melanom, Rectum-Carcinom unklarer Genese.

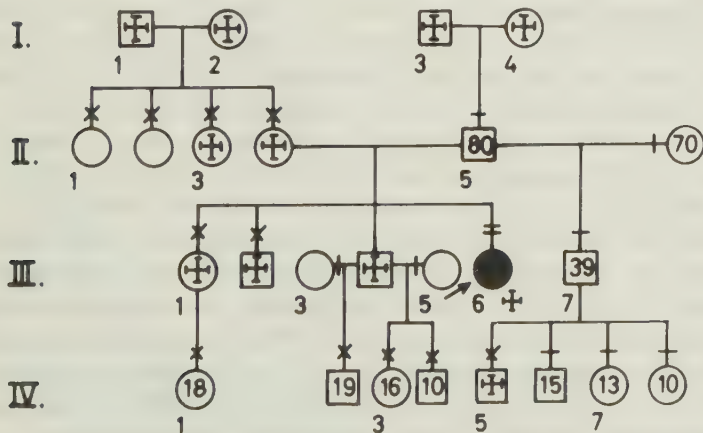
Histologische Diagnose: Malignes Melanom

Kein weiterer Angehöriger war zum Zeitpunkt der Untersuchung außerdem noch an einem Melanom erkrankt.

Anamnese: Der Großvater (I/1) ist an exulceriertem Hautkrebs verstorben. Der Schwester (III/5) wurde ein walnußgroßer, hautfarbener Tumor über dem linken Schulterblatt entfernt. Der Nichte (IV/1) wurden zwei linsengroße, hautfarbene, erhabene Naevi an der Oberlippe excidiert.

Familie 6 (Stammbaum F)

III/6: Probandin, geb.1915, gest.1963



Ein gutes Beispiel für eine vermehrte Geschwulstbildung zeigt die im Kreis Gießen ansässige Familie Sch.. Leider war der große Teil der Angehörigen bereits an anderen Tumoren verstorben, so daß wir nur noch wenige Mitglieder untersuchen konnten und die restlichen Tatsachen erst durch genauere Befragung der Überlebenden in Erfahrung bringen konnten.

Im November 1960 fängt bei der 45-jährigen Krankenschwester Erna Sch. (III/6) einer ihrer vielen von Jugend an bestehenden "Leberflecke" und zwar in Höhe des rechten Malleolus internus an zu bluten, zu wachsen und zu nässen, nachdem sie sich an dieser Stelle einige Male verletzt hatte.

Klinischer Befund: Das Muttermal war etwa fingernagelgroß, dunkelbraun, an der Oberfläche höckrig, scharf begrenzt, erhaben und zeigte rasche Wachstumsbildung. Bemerkenswert ist, daß der Zeitpunkt des beginnenden Tumorstwachstums auch hier mit dem Eintritt der Menopause (1962) zusammenfiel. Das Melanom wurde erstmals in der Diakonissenanstalt Bethel im Frühjahr 1961 vorbestrahlt und excidiert. Schon im Dezember des gleichen Jahres wurden in der rechten Leistenbeuge Metastasen festgestellt. Mitte August 1962 zeigten sich dann kirschgroße Lymphknotenverdichtungen in der linken Axilla, die später ulcerierten und zu richtigen Paketen verschmolzen. Zweimalige Probeexcisionen ergaben auch hier Melanommetastasen. Es kam bald zu Ausfallserscheinungen infolge linksseitiger Parese des Facialis, Trigemini und Hypoglossus und zu einer Lebervergrößerung über drei Querfinger. Metastasenverdächtig war außerdem eine etwa kleinapfelgroße Verschattung im vorderen rechten Mediastinum. Hinzu kamen kleinere Hautmetastasen mit Sitz über der Supraklavikulargrube und dem Processus xiphoides. Im April 1963 verstarb die Patientin an ihren zahlreichen Metastasen sowie an einer begleitenden Pneumonie mit Subileus.

Klinische Diagnose: Malignes Melanom

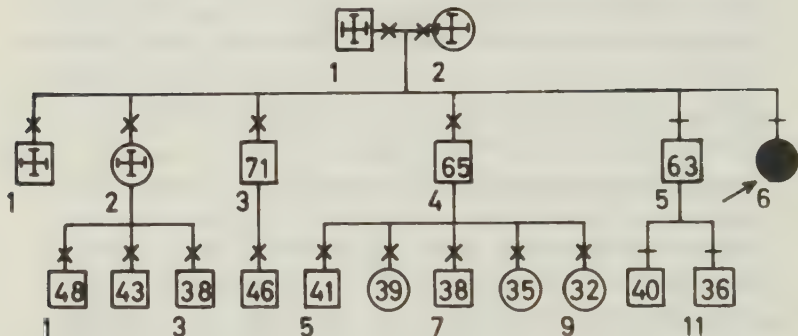
Histologischer Befund: Tumorzellen sind teilweise syncytial verbunden mit deutlich polymorphen Zellkernen, reichlich Mitosen. Teilweise findet man auch Tumorzellareale, die ein optisch leeres Cytoplasma besitzen. Die Zellmembranen sind nicht erkennbar. Teilweise sind die Tumorzellen in Trabekeln angeordnet, ferner ist stellenweise eine Ablagerung von bräunlichem Pigment vorhanden. Größere Tumorbezirke sind nekrotisch.

Histologische Diagnose: Metastase eines malignen Melanoms

Weitere Melanomfälle sind in der Familie nicht bekannt geworden. Auffällig war in der Familienanamnese eine sehr hohe Krebsbelastung: Der Großvater (I/1) mütterlicherseits ist an Nasenkrebs gestorben. Bei zwei mütterlichen Tanten (II/1 und II/2) wurde wegen eines fraglichen Gebärmutter-Carcinoms eine Totaloperation vorgenommen. Eine weitere mütterliche Tante (II/3) sowie die älteste Schwester (III/1) verstarben an Unterleibskrebs.

Familie 7 (Stammbaum G)

II/6: Probandin, geb.1903



Ein seit vielen Jahren bestehender stecknadelkopfgroßer Pigmentfleck an der linken Wange fing im Herbst 1956 plötzlich an zu wachsen, sich zu entzünden, zu nässen und zu jucken.

Bei der stationären Aufnahme fand sich ein $2\frac{1}{2}\text{ cm}^2$ großer, schwarzer, leicht erhabener Tumor mit glänzender feuchten Oberfläche und deutlichen Anzeichen infiltrierendem Wachstums.

Bei der jetzigen ambulanten Untersuchung konnte im supra-klavikulären Halsbereich ein kirschgroßer, derber Knoten getastet werden. Subjektiv fühlte sich die Patientin wohl.

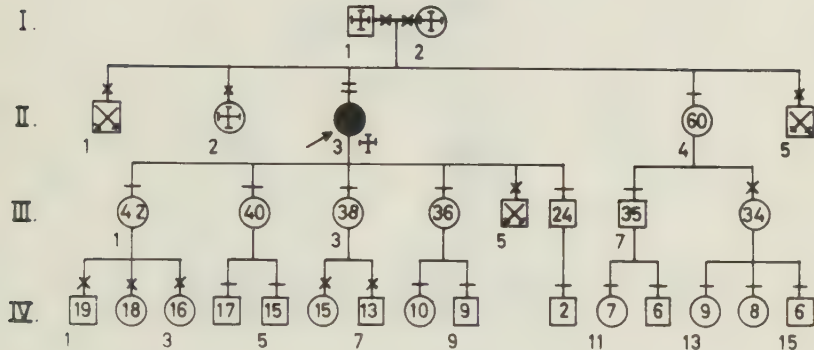
Klinische Diagnose: Malignes Melanom

Histologische Diagnose: Malignes Melanom

In der übrigen Familie waren keine auf ein malignes Melanom hinweisende Krankheitszeichen bekannt. Auch andere Krebserkrankungen waren nicht bekannt.

Familie 8 (Stammbaum H)

II/3: Probandin, gest. 1963



Die 65-jährige Probandin bemerkte erstmals im August 1961 einen blutig gefärbten Stuhl. Da sie seit ihrer Jugend unter Haemorrhoidalbeschwerden mit entsprechender Obstipation litt, suchte sie, als ein rasch wachsender Knoten am After getastet werden konnte, den Arzt auf. Es fand sich ein kindsfaustgroßer, teils ulceröser, breitgestielter, unpigmentierter, höckriger Tumor am inneren Analring.

Im Januar 1963 starb sie an weitverbreiteten Metastasen.

Klinische Diagnose: Rectum-Carcinom

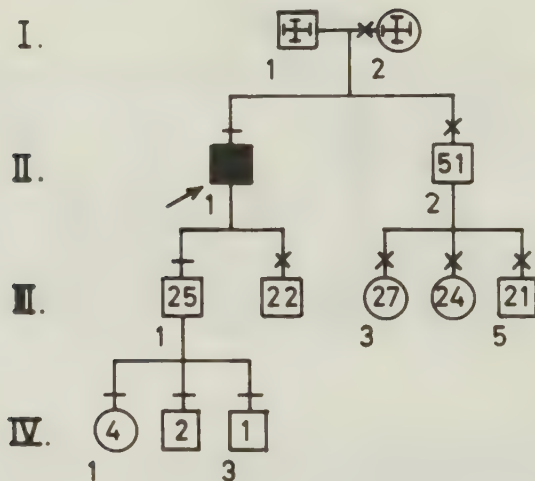
Histologie: Weitgehend unpigmentiertes malignes Melanom, das einen sehr undifferenzierten, destruierenden Charakter zeigt.

Histologische Diagnose: Malignes Melanom

Die übrigen Familienmitglieder waren gesund.

Familie 9 (Stammbaum I)

II/1: Proband



Der Proband, 55 Jahre alt, kam 1962 mit einem seit einem Jahr langsam wachsenden, bläulich durchschimmernden, knapp kirschgroßen, verschieblichen Tumor an der Innenseite des rechten Knies zur stationären Aufnahme. Metastasen ließen sich zu dieser Zeit noch nicht nachweisen.

Klinische Diagnose: Verdacht auf malignes Melanom

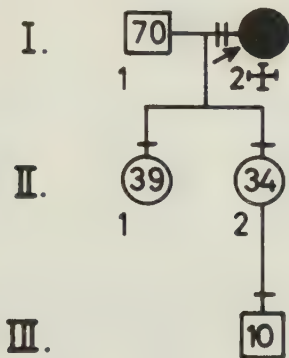
Histologie: Chronisch eitriges Strahlenulcus eines malignen Melanoms

Histologische Diagnose: Malignes Melanom

Die übrigen Familienmitglieder waren gesund.

Familie 10 (Stammbaum J)

I/2: Probandin



Die Probandin Ida R., 69-jährig, stellte erstmals 1954 das Wachsen eines glatten schwarzen Knotens in der linken Hohlhand fest. Dieser soll 1956 nach einer Dornentfernung erstmals aufgegangen sein. Bei der Untersuchung in der Hautklinik bestand eine 5-markstückgroße Ulceration mit schmierig gelblichem Grund. Der Rand war zackig unscharf begrenzt und von gelben Krusten umsäumt. 1958 traten pflaumengroße Lymphknotenschwellungen der Ellenbeuge und des linken Oberarms auf. Die Patientin starb am 5.1. 1962.

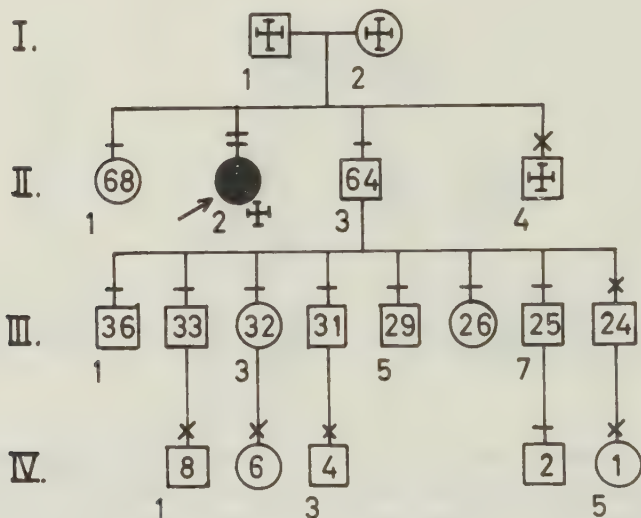
Klinische Diagnose: Fremdkörpergranulom, spinozelluläres Carcinom.

Histologie: Weitgehend nekrotische Metastasen eines malignen Melanoms innerhalb eines Lymphknotens der Ellenbeuge.

Histologische Diagnose: Malignes Melanom

Familie 11 (Stammbaum K)

II/2: Probandin, geb.1898, gest.1960



1957 beginnt ein seit Jahrzehnten bestehender erbsgroßer Naevuszellnaevus oberhalb der linken Leiste sich zu vergrößern, 1958 exulceriert der mittlerweile walnußgroße, höckrige, bräunliche, entzündlich infiltrierte Knoten; ein halbes Jahr nach Excision und Nachbestrahlung treten die ersten pulmonalen sowie Hautmetastasen im Epigastrium, der linken Mamma, dem Sternum und Deltoidesrand auf. Gestastet werden konnten weiterhin zwei derbe bis bohnen-große, verschiebbliche Knoten in der Leiste. Der deletäre Verlauf war nicht mehr aufzuhalten.

Klinische Diagnose: Malignes Melanom

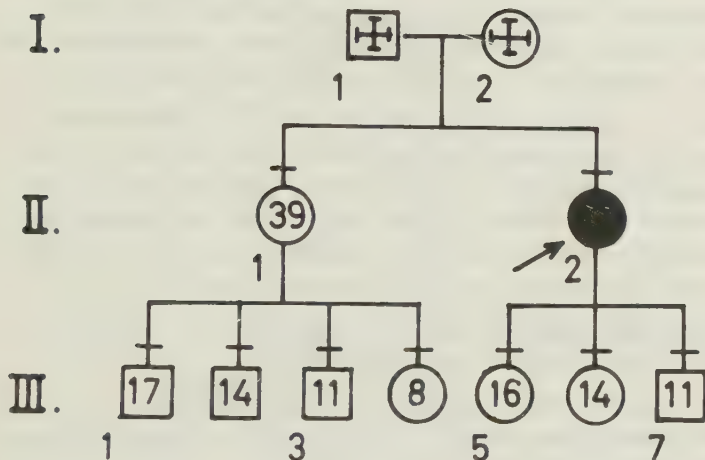
Histologie: Stark entdifferenzierter Tumor

Histologische Diagnose: Malignes Melanom

In der Familie fand sich sonst kein weiterer Melanom- oder Krebserkrankungsfall.

Familie 12 (Stammbaum I)

II/2: Probandin, geb.1921,



Im Herbst 1956 machten sich erste Farbveränderungen und Wachstumstendenzen eines Muttermals unterhalb der Kniekehle an der linken Wade bemerkbar. Erster Arztgang erfolgte 1957. Innerhalb eines Jahres entstand aus dieser Läsion ein höckeriger, exulcerierter, dunkelbrauner, in der Mitte fleischfarbener Tumor mit infiltrativem Wachstum. Dieser wurde weit im Gesunden entfernt und mit schnellen Elektronen (Betatron) bestrahlt. 1962 war in der linken Vossa ovalis ein kirschgroßer, gut verschieblicher Lymphknoten zu tasten. Fernmetastasen waren bisher nicht aufgetreten.

Klinische Diagnose: Malignes Melanom

Histologische Diagnose: 1957 exstirpiertes, histologisch gesichertes malignes Melanom

Keines der anderen Familienmitglieder war an einem gleichen oder anderen malignen Tumor erkrankt.

Familie 13 (Stammbaum M)

III/5: Probandin, geb.1924

Nach Verletzung mit einer Getreidegranne wurde von der Patientin erstmals 1956 die Vergrößerung eines seit Kindheit bestehenden 2-markstückgroßen Pigmentnaevus an der Innenseite des linken Unterschenkels beobachtet.

Bei der Befunderhebung bestand eine 10-pfennigstückgroße, unregelmäßig begrenzte Erosion mit zentral linsengroßer, bläulich-brauner Verfärbung und leicht geröteter Randumgebung. Diese wurde weit im Gesunden extirpiert und nachbestrahlt. Bisher traten keine regionalen und lokalen Lymphdrüsenanschwellungen auf.

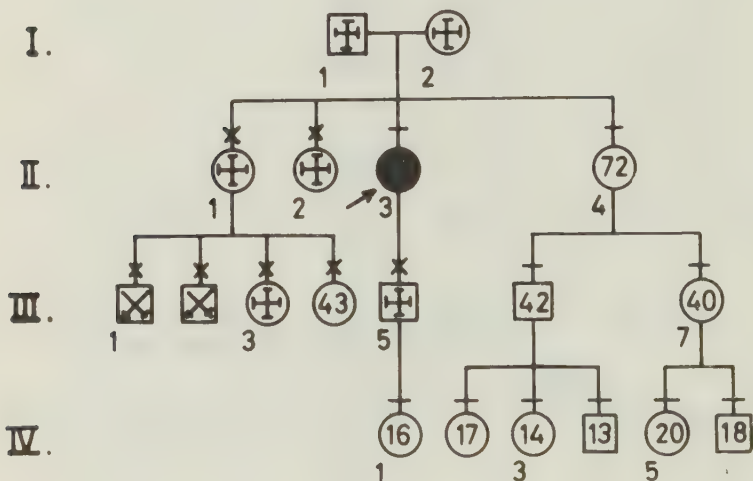
Klinische Diagnose: Malignes Melanom, das ebenfalls histologisch gesichert werden konnte.

Die übrigen Familienmitglieder waren gesund.

Der mütterliche Großvater (I/1) soll an einem Pankreas-Carcinom verstorben sein.

Familie 14 (Stammbaum N)

II/3: Probandin, geb.1889



Seit 1957 ist an der rechten Schläfe ein pfennigstück-
großer Bezirk mit unregelmäßig, dunkelbräunlicher Pig-
mentierung bekannt. 1960 bildete sich zentral ein erbs-
großer, blaß-rötlicher mit weißen Schuppen bedeckter Tu-
mor, der zwei Monate später in Ringanästhesie entfernt
wurde. Ein Rezidiv bildete sich bisher nicht.

Klinische Diagnose: Melanosis praeblastomatosa DUBREUILH

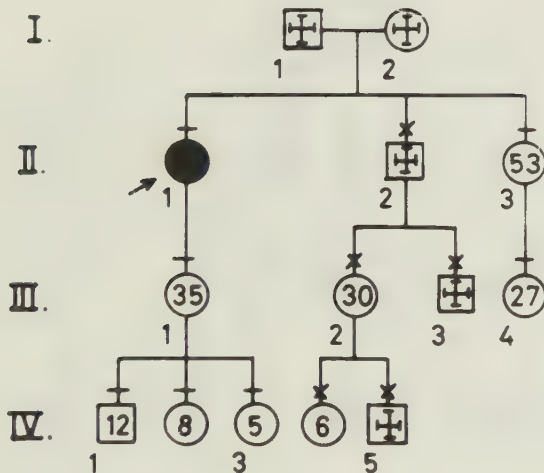
Histologische Diagnose: Histologisch gesichertes malignes
Melanom

Keine weiteren Angehörigen erkrankten bisher an einem
malignen Melanom.

Eine Schwester (II/2) der Probandin verstarb mit 41
Jahren an Leukämie.

Familie 15 (Stammbaum 0)

Probandin: II/1



Die Probandin Katharina L., 66 Jahre alt, bemerkte einige Wochen vor der Klinikseinweisung 1962, daß ein seit wenigen Wochen bestehender Fleck leicht blutete. Es fand sich am rechten Rand des Trapezius auf der Höhe der Schulter ein schwärzlich blauer, von einer Blutkruste bedeckter, nässender Tumor von Zehnpfennigstückgröße. Dieser wurde während des stationären Aufenthaltes weit im Gesunden exstirpiert und mit der Elektronenschleuder nachbestrahlt. Bisher fanden sich keine Anzeichen für ein Rezidiv oder eine Metastasierung.

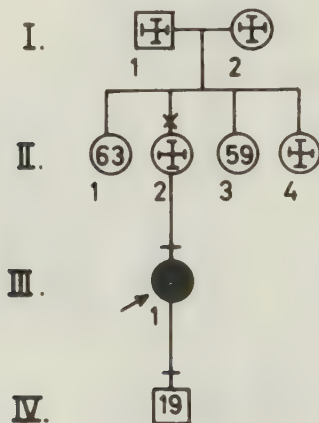
Klinische Diagnose: Malignes Melanom

Histologische Diagnose: Histologisch gesichertes malignes Melanom

Es erkrankten bisher keine weiteren Angehörigen der Familie an malignem Melanom. Ein jüngerer Bruder (II/2) verstarb an einem Adeno-Carcinom mit unbekannter Lokalisation.

Familie 16 (Stammbaum P)

Probandin: III/1



Die Probandin Anna-Sophie F., geb. 1921, stellte erstmals 1959 das Wachsen und Dunklerwerden eines Herdes an der Innenseite des linken Unterschenkels dicht unterhalb des Knies fest. 7 Wochen vor der Behandlung zeigten sich die ersten warzigen Verdickungen. Insgesamt hatte der Tumor eine braune Farbe, eine unregelmäßige Begrenzung und eine Größe von 2 x 1,5 cm. Bisher kam es nach der Totalexstirpation nicht zu metastatischen Veränderungen.

Klinische Diagnose: Malignes Melanom

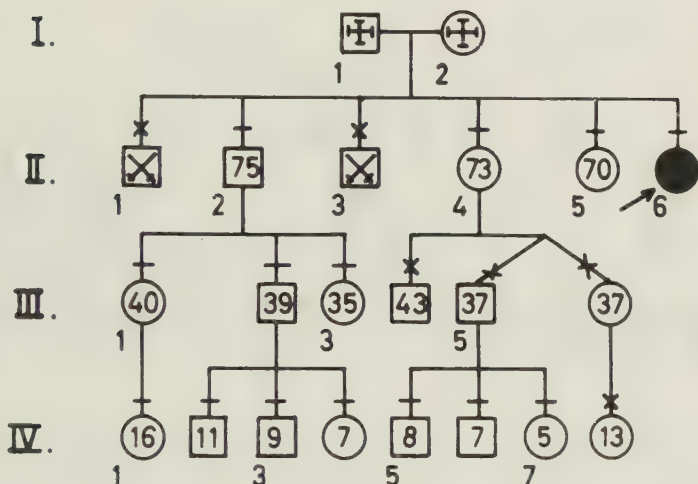
Histologische Diagnose: Histologisch gesichertes malignes Melanom

Ein weiteres Melanomvorkommen ist in der Familie nicht bekannt geworden.

Die Mutter (II)2) der Probandin ist an Magen-Ca gestorben.

Familie 17 (Stammbaum Q)

II/6: Probandin, geb. 1895



Die Probandin Marie J. beobachtete 1960 unter der linken Ferse ein helles, erhabenes Knötchen. Kurze Zeit später erschienen an der Innenknöchelseite zwei bläuliche Tumoren von Erbsgröße, die Zeichen einer Entzündung aufwiesen. Im Laufe des nächsten Jahres kam es zu einer enormen Aussaat von Hautmetastasen mit einer proximalen Ausbreitungstendenz. Es bildeten sich kirschgroße Leistenlymphknoten, derbe Drüsenkonglomerate an der linken Halsseite, sowie cerebrale und innere Metastasen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war der Allgemeinzustand der Patientin schon relativ moribund.

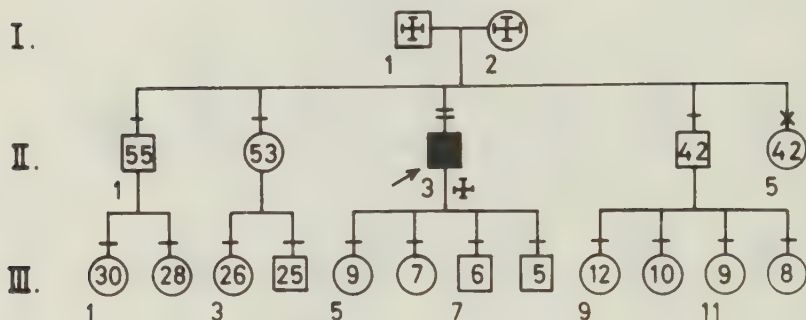
Klinische Diagnose: Malignes Melanom

Histologische Diagnose: Metastasierendes malignes Melanom, das histologisch gesichert wurde.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung war kein weiteres Familienmitglied an einem Melanom erkrankt. Eine Schwester (II/4) wies Anzeichen für eine melanotische Praecancerose am Hals auf.

Familie 18 (Stammbaum R)

II/3: Proband, geb.1912, gest.1963



Im Sommer 1960 machte sich am rechten Großzehenballen, der durch eine besonders derbe Schwieler und Hornhaut charakterisiert war, eine geschwulstartige Gewebsveränderung bemerkbar, die rasche Wachstumstendenz zeigte. Sie wuchs in 15 Monaten zu Pflaumengröße heran. Die Haut darüber war gespannt, z.T. auch leicht exulceriert und schwarz gefärbt. In diesem fortgeschrittenen Stadium kam es drei Monate später zur Bildung eines kleinapfelgroßen Lymphknotenpaketes und zu pigmentierten Hautmetastasen in der rechten Leiste. Im März 1962 wurde zwar der Unterschenkel amputiert, der Patient verstarb aber trotzdem im Februar 1963 an pulmonalen Metastasen.

Klinische Diagnose: melanotischer Tumor

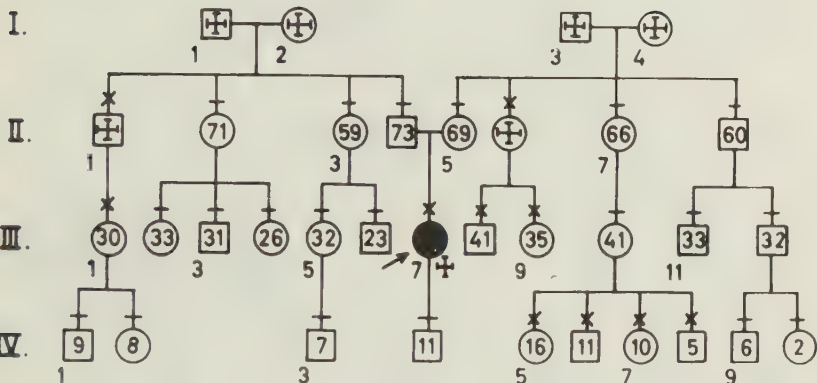
Histologische Diagnose: Histologisch gesichertes malignes Melanom

Die übrigen Familienmitglieder waren gesund.

Die Mutter (I/2) des Probanden soll an "Krebs" unbekannter Lokalisation verstorben sein.

Familie 19 (Stammbaum S)

III/7: Probandin, geb.1921, gest.1961



Der Probandin Maria W. fiel 1960 eine Wachstumsneigung und braunschwarze Verfärbung einer seit Jahren weißlich aussehenden erbsgroßen Warze am linken Oberarm auf. Nach mehrmaligem "Abdrehen" wuchs diese erneut nach. Es bildeten sich zudem im Erkrankungsbereich "Eiterpickelchen". Trotz Excision und Bestrahlung bestand nach einem Jahr eine Schwellung in der linken Achselhöhle mit anschließender generalisierter Metastasierung. Der Tod erfolgte 1961 nach starker Tumorkachexie und Anaemie an Herz und Kreislaufversagen.

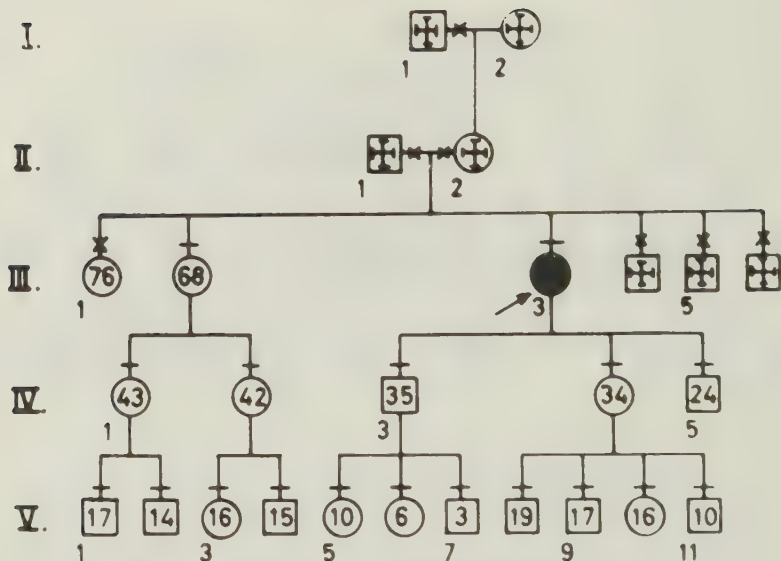
Klinische Diagnose: Granuloma pyogenicum

Histologische Diagnose: Histologisch sicheres unpigmentiertes malignes Melanom der Ellenbeuge

In der Familie sind keine weiteren Melanomerkrankungen bekannt geworden. III/4 hat einen ausgedehnten Tierfellnaevus.

Familie 20 (Stammbaum T)

III/3: Probandin, geb. 1900



1955 bildete sich bei der Probandin an der rechten Wange vor dem Ohr eine unregelmäßig dunkel verfärbte Stelle mit einer trockenen Kruste. Der bestehende hirsekorn-große Tumor vergrößerte sich zu Erbsengröße. Bisher kam es nicht zur Metastasierung.

Klinische Diagnose: Malignes Melanom

Histologische Diagnose: Histologisch gesichertes malignes Melanom

Alle anderen Angehörigen waren gesund. Der Großvater mütterlicherseits (I/1) ist an Hautkrebs der Nase gestorben.

Familie 21 (Stammbaum U) (s.S.64)

III/6: Probandin, geb.1923

Erste Anzeichen für eine Veränderung eines braunen linsengroßen, erhabenen Muttermals an der rechten Unterarmstreckseite zeigten sich im September 1960. Seit dieser Zeit wurde der Tumor größer, schwärzer, höckriger und fing gelegentlich an zu nässen und zu jucken. Vor der Behandlung nahm er einen 50-pfennigstückgroßen Bezirk ein. Außerdem konnte eine hühnereigroße Lymphknotenschwellung in der rechten Ellenbeuge palpiert werden. Nach der Excision in toto stellte sich histologisch eine Leukometastase eines malignen Melanoms heraus. Bisher wurden keine weiteren metastatischen Rezidive gefunden.

Klinische Diagnose: Malignes Melanom

Histologische Diagnose: Histologisch gesichertes malignes Melanom mit excidiertem Leukometastase.

In der Familie wurden bisher keine weiteren Erkrankungsfälle beobachtet. Ein Onkel (II/6) der Probandin ist an Magenkrebs gestorben.

Familie 22 (Stammbaum V) (s.S.65)

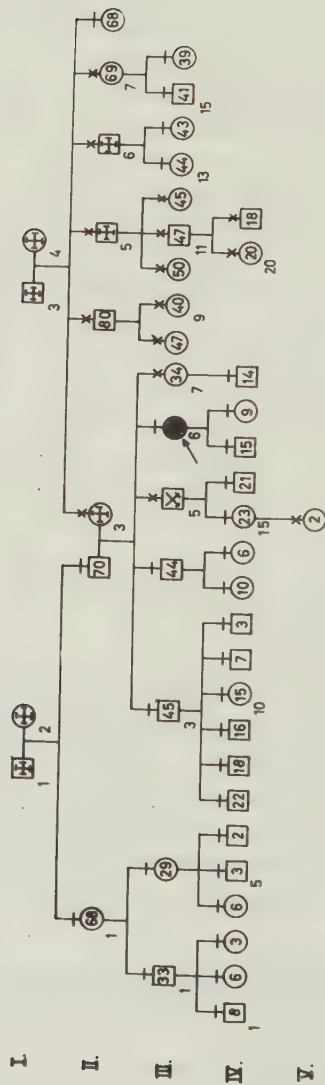
II/5: Probandin, geb.1901

1960 veranlaßte der Hausarzt eine erstmalige Vorstellung in der Universitäts-Hautklinik, nachdem ein etwa erbsgroßes, hautfarbenes "Pickelchen" an der rechten Wange innerhalb eines halben Jahres größer und derber geworden war. Appical von diesem verschieblichen Tumor fand sich eine stecknadelkopfgroße, schwarz-blaue Absiedlung mit gerötheter Umgebung. Der Tumor wurde in toto exstirpiert. Lymphknotenschwellungen konnten nicht sicher nachgewiesen werden.

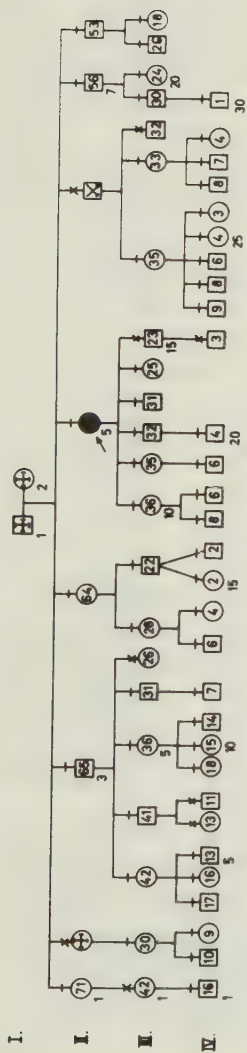
Klinische Diagnose: Melanom

Histologische Diagnose: Histologisch gesichertes malignes Melanom

Keiner der anderen Familienmitglieder war an einem malignen Melanom erkrankt.



Familie 21 (Stammbaum U)



Familie 23 (Stammbaum W) (s.S.67)

III/1: Proband, geb.1910, gest.1963

Im Sommer 1961 verletzte der Friseur einen retroaurikulär gelegenen Leberfleck, der von dieser Zeit an häufiger blutete. Der übrige Körper war mit Verrucae seborrhoeicae und Pigmentnaevi übersät. Beschrieben war der Tumor als etwa erbsengroß, dunkelpigmentiert, höckrig und der Basis breit aufsitzend. 1961 wurde er primär excidiert; anschließend nachbestrahlt. Einige Monate später schossen am Rumpf und in der Supraklavikulargrube zahlreiche Hautmetastasen auf. Es bildeten sich bald derbe Lymphknotenschwellungen und Knochenmetastasen, an denen der Patient 1963 verstarb.

Klinische Diagnose: Malignes Melanom

Histologische Diagnose: Histologisch gesichertes malignes Melanom

Keine weiteren Melanomvorkommen in der Familie.

Familie 24 (Stammbaum X) (s.S.68)

II/1: Probandin, geb.1897

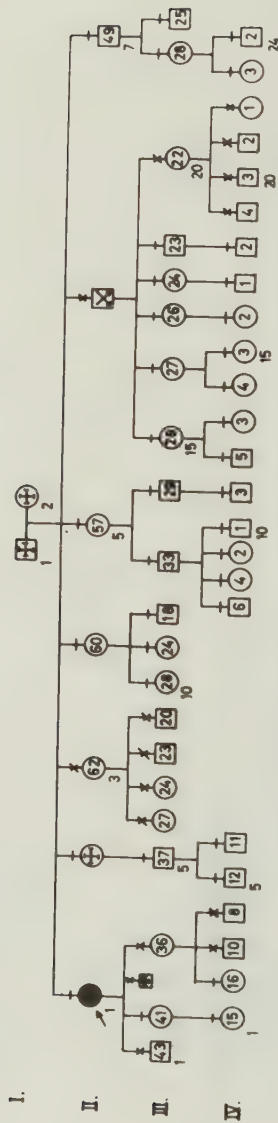
Im Herbst 1960 bemerkte die Patientin, daß ein bis dahin unauffälliger Leberfleck an der rechten Ohrmuschelrückseite an Größe zunahm und im Frühjahr 1961 sogar blutete. Bei der Befunderhebung fand sich ein pfennigstückgroßer, erhabener und oberflächlich etwas zerklüfteter Herd. Es wurde eine Teilexcision vorgenommen. Bisher ist die Patientin rezidivfrei.

Klinische Diagnose: Malignes Melanom

Histologische Diagnose: Malignes Melanom

Alle übrigen Angehörigen der Familie waren gesund.

Die Mutter (I/2) der Probandin verstarb an Unterleibskrebs, während die älteste Schwester (II/2) der Probandin an Peritonitis carcinomatosa gestorben ist.



Familie 24 (Stammbaum X)

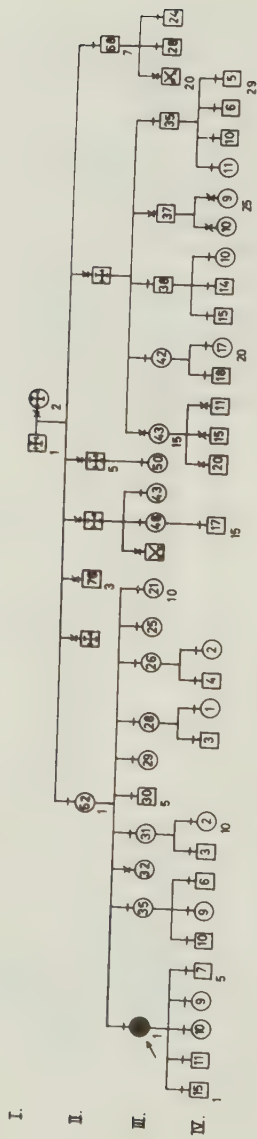
Familie 25 (Stammbaum Y) (s.S.70)

III/1: Probandin, geb.1926

Unterhalb der linken Kniekehle entzündete sich ein Naevuszellnaevus, nachdem er von der Patientin 1959 abgedreht worden war. Insgesamt bestanden zwei dunkelbraune und in der Mitte ein rötlicher, kirschgroßer, ulcerierter Tumor mit höckriger Oberfläche, der bereits schon Tochterabsiedlungen zeigte. 1964 konnte ein Lymphknoten inguinal getastet werden. Andere metastatische Absiedlungen wurden bisher nicht festgestellt.

Klinische und histologische Diagnose: Malignes Melanom

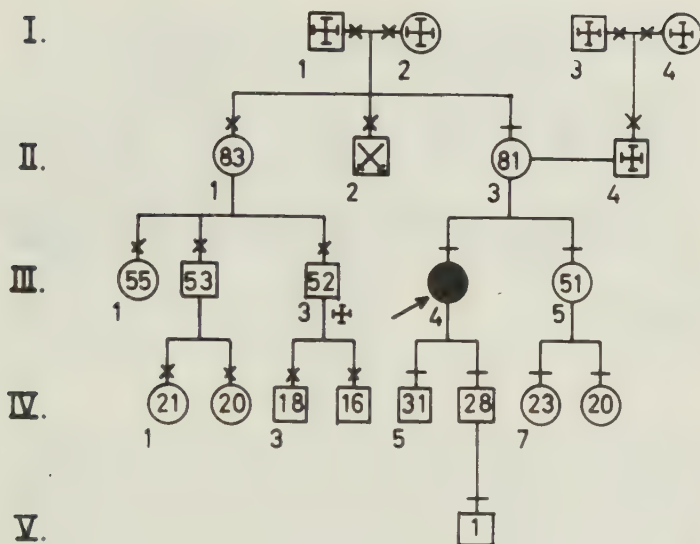
Ein weiteres Melanom trat in der Familie nicht auf. Die mütterliche Großmutter (I/2) starb an Brustkrebs mit 69 Jahren.



Familie 25 (Stammbaum Y)

Familie 26 (Stammbaum Z)

III/4: Probandin, geb.1906



1958 hatte die Patientin zum ersten Mal Sehschwierigkeiten. Sie sah Zerrbilder sowie gelegentlich Doppelbilder. Bei der Untersuchung stellte sich ein erbsgroßer, pigmentierter Tumor an der dorsalen rechten Augenwand heraus, der die Retina expansiv abhob. Therapeutisch kam nur die Enukleation des rechten Auges mit anschließender Nachbestrahlung infrage. Bisher war die Patientin rezidivfrei.

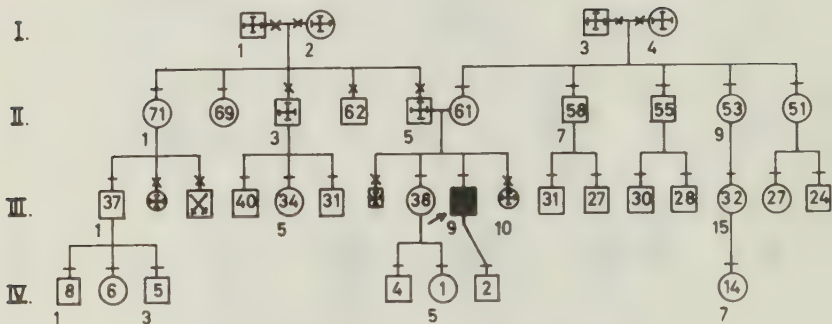
Klinische Diagnose: melanotischer Tumor des rechten Auges

Histologische Diagnose: Histologisch gesichertes malignes Melanom des rechten Auges.

Die übrigen Angehörigen der Familie waren gesund. Der Großvater mütterlicherseits (I/1) starb an Kehlkopfkrebs, die Großmutter väterlicherseits (I/4) an Brustkrebs.

Familie 27 (Stammbaum AA)

III/9: Proband, 36 Jahre



Nach einem starken Sonnenbrand entstand vor 4 Jahren am Rücken ein deutliches Muttermal von Pfennigstückgröße, das bei Berührung leicht blutete. Es fand sich ein zentral bullöser, sezernierender Tumor mit gezacktem Rand und unscharfer Begrenzung, sowie einem kleinen Satellitentumor in der Umgebung. Nach der Bestrahlung und Excision wurde kein Anhalt für Metastasen gefunden.

Klinische Diagnose: Malignes Melanom

Histologie: Man findet in soliden Strängen wachsendes Geschwulstgewebe, die Zellkerne variieren in Form und Größe, es kommen reichlich normale und pathologische Mitosen vor und mit körnigem, schwarz-braunen Pigment beladene Geschwulstzellen. In der Tiefe deutlich infiltrierendes und destruierendes Wachstum.

Histologische Diagnose: Malignes Melanom

Keine weiteren Melanomerkrankungen in der Familie.

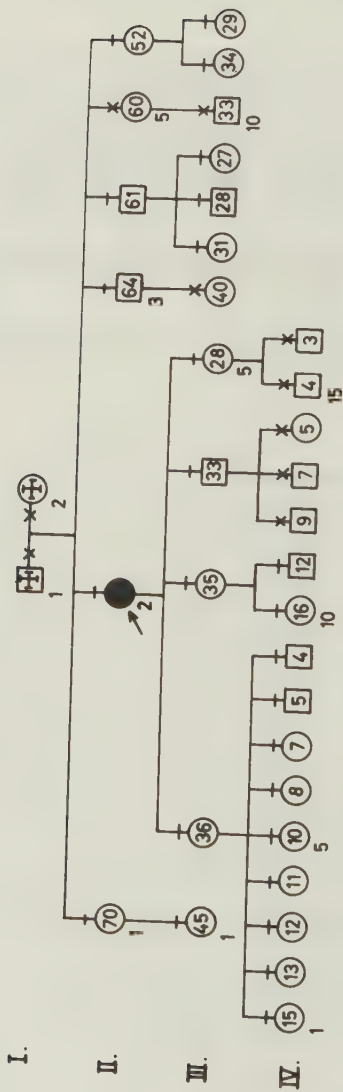
Familie 28 (Stammbaum BB) (s.S.74)

II/2: Probandin, geb.1898

6 Wochen vor klinischer Einweisung fing ein Muttermal in der rechten Leistengegend an zu jucken und sich entzündlich zu röten. Der Tumor war etwa 5-markstückgroß, erhaben und höckrig. Er wurde strahlentherapeutisch angegangen. Verdächtige Drüsen konnten bisher nicht palpiert werden.

Diagnose: Histologisch nicht gesichertes malignes Melanom.

Keines der anderen Familienmitglieder war außerdem an einem Melanom erkrankt.



Familie 28 (Stammbaum BB)

ERGEBNISSE und STATISTISCHE BETRACHTUNGEN

Die im folgenden aufgeführten Ergebnisse gründen sich auf die systematische Untersuchung von 28 Familien, in denen je ein Mitglied an einem klinisch und histologisch gesicherten malignen Melanom erkrankt war. Ausgehend von dem Probanden als Melanomträger haben wir - soweit es irgend möglich war - alle erreichbaren Familienmitglieder persönlich untersucht, um auf diese Weise eine höchstmögliche Sicherheit über den Gesundheitszustand jedes Einzelnen zu erhalten. Nur in ganz wenigen Fällen waren wir auf die Aussagen von Familienmitgliedern angewiesen, soweit es sich um Verstorbene oder weit entfernt wohnende Angehörige gehandelt hat.

1. Häufung des familiären malignen Melanoms

Ein wichtiges Ergebnis unserer Untersuchungen ist die Tatsache, daß drei von unseren 30 Melanomträgern miteinander verwandt waren (Familie 1). Es handelt sich dabei um eine Großtante, deren ältere Schwester und eine 16-jährige Nichte, die alle bereits an ihrem malignen Melanom verstorben waren (Stammbaum A: III/7, III/2 und V/21). Dieses familiäre Vorkommen entspricht in unserem Untersuchungsmaterial einer Häufigkeit von 10%.

1962 fanden MILLER und PACK unter 2000 befragten Probanden mit malignen Melanomen nur in 9 Familien weitere Melanomträger. Das entspricht einer prozentualen Häufigkeit von 0,45%.

Bei SALAMON, SCHNYDER und STORCK fanden sich 1964 unter 242 befragten Probanden 4 weitere Melanomträger, was eine prozentuale Häufigkeit von 1,65% ausmacht.

TURKINGTONs Ergebnisse einer Befragung eines größeren Patientengutes ergab 1965 bei 250 Melanompatienten in 15 Fällen einen weiteren Erkrankungsfall, das sind 6%.

Dabei muß aber nochmals betont werden, daß es sich bei diesen Angaben in der Literatur um anamnestische Erhebungen und nicht um systematische Untersuchungen gehandelt hat.

In unseren 28 gründlich untersuchten, nicht nur befragten, Melanom-Familien fanden sich in einer Familie zwei weitere Erkrankungsfälle, was einer prozentualen Häufigkeit von 7,14% entspricht.

Aus diesen Zusammenstellungen läßt sich eine Zunahme familiärer Tendenzen beim malignen Melanom deutlich ablesen. Zugleich gewinnt die Frage nach der Determination durch erbliche Faktoren eine völlig neue Bedeutung (KORNHEYDT).

2. Häufigkeit anderer maligner Tumorformen

In der Literatur haben nur ŠALAMON, SCHNYDER u. STORCK innerhalb ihrer Melanom-Familien auf andere maligne Tumorformen geachtet. Nur bei einer einzigen Familie fanden sich zwei weitere Krebserkrankungen.

Im Gegensatz dazu konnten wir bei unseren Familienuntersuchungen auffallend viele andere Carcinome beobachten:

27 weitere Melanomfälle stellten sich bei 16 der untersuchten 28 Familien heraus, d.h. bei 57,1%.

Diese verteilen sich so, daß in 10 Familien je ein Carcinom, in 3 Familien je 2, 3 Carcinomerkrankungen in einer und in zwei Familien je 4 vorkamen (Tabelle 1).

In einer Nebenuntersuchung erfragten wir vergleichsweise 28 willkürlich in einem Altersheim ausgewählte Kontrollpersonen nach der Carcinomerkrankung innerhalb ihrer Familien. Es ergaben sich hier hingegen nur 19 Erkrankungsfälle.

Krebsart	Vorkommen im Stammbaum	Anzahl
Hautkrebs (anderer Ätiologie)	F(I/1), E(I/1), T(I/1), D(I/2), D(II/4), A(II/2)	6
Unterleibs- krebs	F(II/1), F(II/2), F(II/3), F(III/1), X(I/2)	5
Brustkrebs	C(I/2), C(II/5), Y(I/2), Z(I/4), A(III/7)	5
Magenkrebs	P(II/2), U(II/6), B(II/ 12), A(III/2)	4
Fälle mit unbe- kanntem Sitz	R(I/2), O(II/2)	2
Gallenblasen- u. Leberkrebs	A(IV/19)	1
Pankreas-Ca.	M(I/1)	1
Peritoneal-Ca.	X(II/2)	1
Kehlkopfkrebs	Z(I/1)	1
Zungenkrebs	C(II/6)	1
Gehirntumor	C(I/1)	1
Leukämie	N(II/2)	1

Tabelle 1: Vorkommen weiterer Carcinom-Erkrankungen in
den untersuchten 28 Familien

3. Häufung von hormonell beeinflussten malignen Tumorformen

Als Besonderheit soll hervorgehoben werden, daß zwei unserer Ausgangsprobandinnen (Stammbaum A: III/7; Stammbaum C: II/5) außer an einem malignen Melanom noch an einer zweiten bösartigen, hormonell beeinflussten Geschwulst - nämlich an einem Mamma-Carcinom - erkrankt waren.

In der Literatur fanden wir keine Mitteilung solcher Art.

4. Häufung von Naevuszell-Naevi

Obwohl in der Literatur immer wieder die Entwicklung eines malignen Melanoms aus einem praeexistenten Naevuszell-Naevus oder aus einer Melanosis praeblastomatosa circumscripta DUBREUILH beschrieben worden ist, fehlen doch öfters exakte Befunde über diese Effloreszenzen am übrigen Körper des Melanomkranken. In den Publikationen von SCHOCH; SALAMON, SCHNYDER u. STORCK; TURKINGTON; CAWLEY und MILLER u. PACK werden deren mögliche erbliche Einflüsse diskutiert. Gerade deshalb haben wir ein besonderes Augenmerk auf Anzahl, Größe, Form und Farbe der pigmentierten Naevi gelegt. Bei einem Vergleich der Anzahl der Naevuszell-Naevi bei unseren 30 Melanompatienten mit 30 Kontrollpersonen fand sich eine Zunahme derselben ab 20 bis 30 bei den Melanom-Kranken (vergleiche dazu Abbildung 1).

5. Häufung von Epheliden

Vergleichsweise konnten wir bei beiden erwähnten Patientengruppen keine Erhöhung der Ephelidenzahl feststellen. Unter unseren 30 Melanompatienten fanden sich nur 6 mit Epheliden, das sind 20% (vergleiche dazu Tabelle 2).

Widersprechend zu unseren Ergebnissen steht somit die Feststellung von SALAMON, SCHNYDER u. STORCK, daß nahezu alle Melanompatienten Epheliden aufweisen.

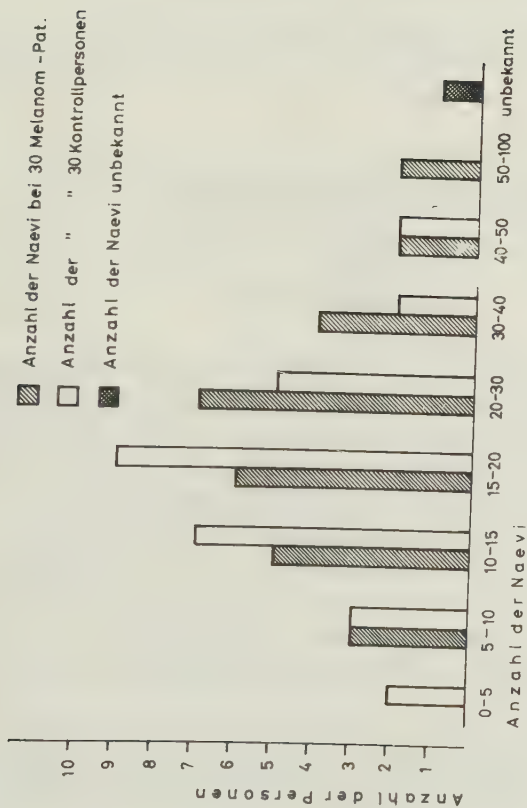


Abbildung 1: Vergleich der Naevi-Anzahl bei unseren 30 Melanom-Patienten mit 30 Kontrollpersonen

	Epheliden
SALAMON, SCHNYDER u. STORCK	89,2 %
eigene Ergebnisse	20,0%

Tabelle 2: Prozentuales Vorkommen von Epheliden

6. Beziehungen des malignen Melanoms zu:

- a) Augenfarbe
- b) Haarfarbe
- c) Hautpigmentierung
- d) Hauttyp

Da immer wieder von einzelnen Autoren (u.a. MOSHELLA; CAWLEY; SALAMON, SCHNYDER u. STORCK; SCHOCH; MILLER u. PACK) hervorgehoben wurde, daß beim malignen Melanom auffallend enge Korrelationen zu hellen Haar- und Hauttypen bei vorwiegend blauen Augenfarben bestehen, haben wir bei unseren Untersuchungen diesen Fragen ein besonderes Interesse entgegengebracht. Zu diesem Zweck prüften wir die Verhältnisse in den einzelnen Familien mit der Augenfarbentafel nach MARTIN-SALLER und der Haarfarbentafel nach FISCHER-SALLER (vergleiche dazu Tab.3).

	graue-blaue Augenfarbe	blonde-mittel- blonde Haarfarbe	helle Hauttypen
MILLER u. PACK	67,6 %	51,6 %	68,5 %
eigene Ergebnisse	76,6 %	53,3 %	70,0 %

Tabelle 3: Prozentuale Verteilung von Augenfarbe, Haarfarbe und Hauttyp in der Literatur und im eigenen Patientengut

- a) Insgesamt 76,6% unseres Patientengutes zeigte blaue bis hellgraue Töne in der Augenfarbe, während sich nur 23,3% auf die Brauntöne graubraun, grünbraun und dunkelbraun verteilten (Abbildung 2).
- b) Auch bei den Haarfarben war ein leichtes Überwiegen des blonden und mittelblonden Typs mit 53,3% zu konstatieren, während 46,6% zu den rotbraunen, dunkelbraunen und schwarzen Haartypen zu rechnen waren (Abbildung 3)
- c) Ein ähnliches Aufteilungsverhältnis zeigte sich bei der Hautpigmentierung. Die überwiegende Anzahl der Melanomträger, nämlich 70%, hatte eine helle Haut, während nur bei 23,3% eine mittlere Hauttönung und bei 6,7% ein ausgesprochen dunkler Teint vorhanden war (Abbildung 4).
- d) Im Gegensatz zu den vorstehenden Ergebnissen konnten wir bei den Melanomträgern keine Tendenz zu einem besonderen Hauttyp feststellen: 33,3% waren auffallend sebastatisch, 43,3% indifferent und 23,3% seborrhöisch (Abbildung 5). Diese prozentuale Verteilung entspricht etwa der der normalen Bevölkerung.
- Der Dermographismus ließ sich fast immer leicht auslösen.

7. Hormonelle Einflüsse beim malignen Melanom

Wie schon in der Literatur (u.a. PACK und SPILZ) beschrieben, besteht die Möglichkeit einer hormonellen Beeinflussung des malignen Melanoms. Unsere Untersuchungen ergaben bei 6 Patienten einen Zusammenhang des Auftretens des malignen Melanoms mit hormonellen Stimulationen: einmal in der Pubertät (Stammbaum A: V/21); viermal beim Übergang zur Menopause (Stammbaum A: III/7; Stammbaum B: III/6; Stammbaum F: III/6; Stammbaum T: III/3); und einmal bei starker Dysmenorrhoe (Stammbaum P: III/1). Insgesamt ist daher ein hormoneller Einfluß in 20% unserer Melanom-Fälle bekannt geworden.

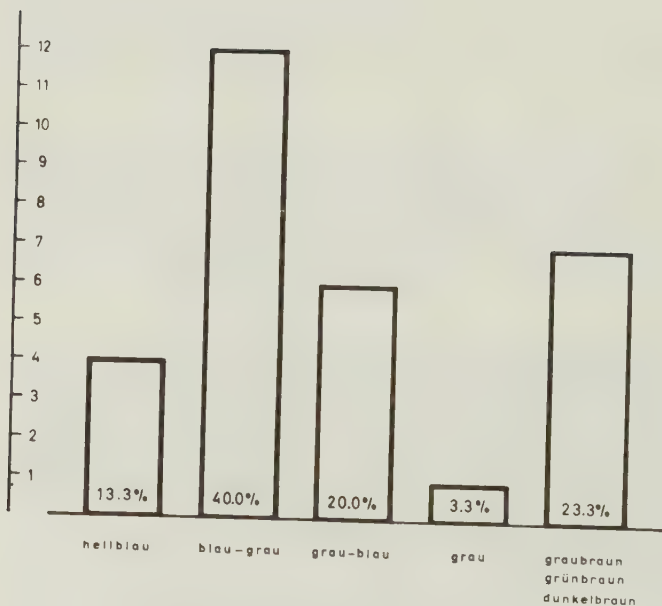


Abbildung 2: Verteilung der Augenfarbe in unserem Patientengut

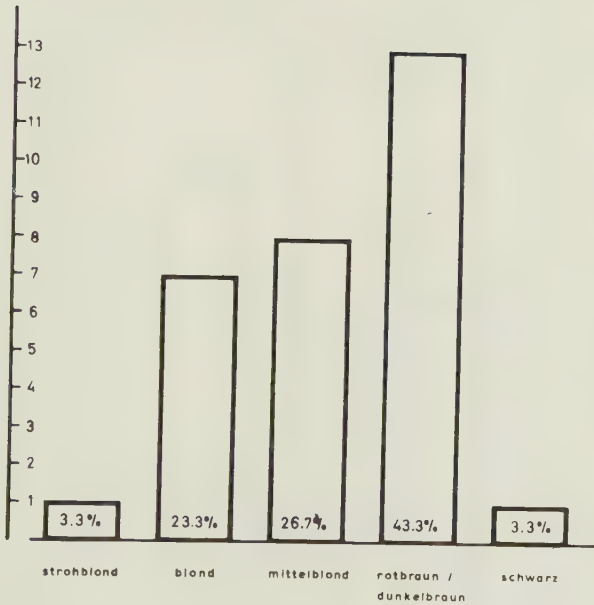


Abbildung 3: Verteilung der Haarfarbe in unserem Patientengut



Abbildung 4: Verteilung der Hautpigmentierung in unserem Patientengut

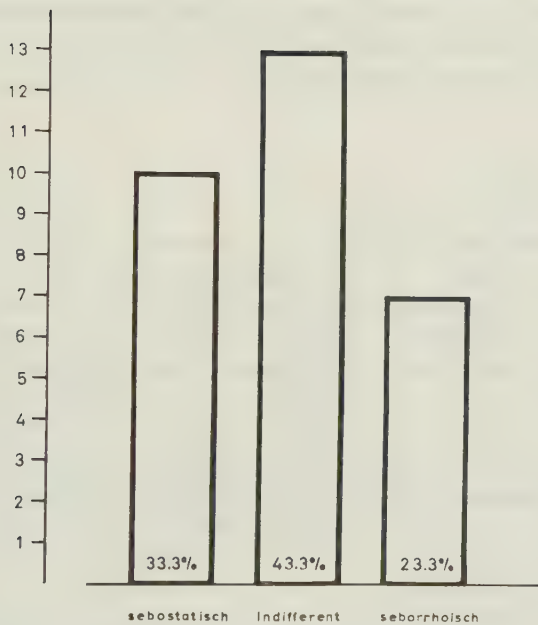


Abbildung 5: Verteilung der Hauttypen in unserem Patientengut

8. Traumatische Beeinflussung des malignen Melanoms

In der modernen Literatur besteht große Skepsis (u.a. BÜNGELER) gegenüber der Möglichkeit einer traumatischen Beeinflussung des malignen Melanoms. Gleichwohl gaben 11 unserer Patienten - das sind 36,68% - ein vorausgegangenes Trauma an; wohingegen bei 19 Patienten - das sind 63,27% - die Entstehung des malignen Melanoms sui generis erfolgt sein soll (Tabelle 4).

Art des Traumas	Stammbaum	Anzahl	
		n	%
Reiben, Scheuern, Kratzen	O:III/1, V:II/5, F:III/4	3	10,00
Schnitt	W:III/1, J:I/1	2	6,67
Stich	L:II/2, M:III/5	2	6,67
Stoß	J:III/1, A:IV/7	2	6,67
Abbinden	S:III/7, Y:III/1	2	6,67
mit Angaben eines traumatischen Einflusses (insgesamt)		11	36,68
ohne Angaben eines traumatischen Einflusses		19	63,27
Insgesamt		30	99,95

Tabelle 4: Art des vorausgegangenen Traumas im eigenen Patientengut

9. Altersverteilung

Wie die meisten malignen Tumoren Erkrankungen des höheren Lebensalter sind, so fanden wir diese Aussage auch bei unseren 30 Melanompatienten bestätigt. Aus Abbildung 6 wird deutlich, daß das maligne Melanom jenseits des 5. Lebensjahrzehntes gehäuft auftritt.

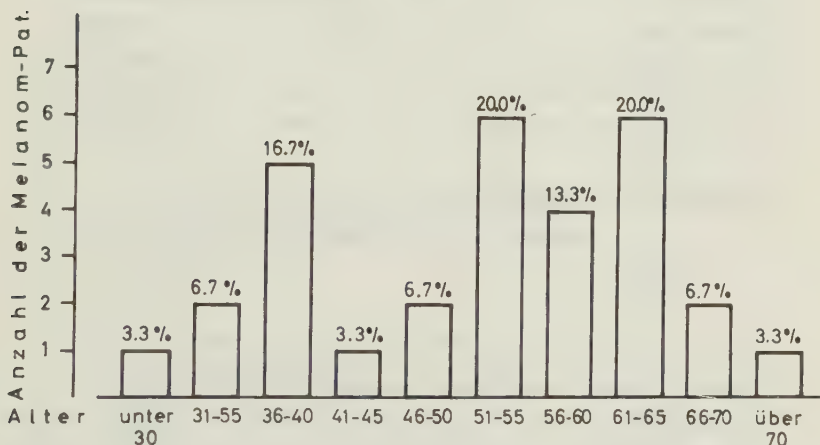


Abbildung 6: Altersverteilung in unserem Patientengut

In unserem Patientengut erkrankten unter 30 Melanompatienten 19 jenseits des 50. Lebensjahres, das sind 63,3%; bei 10 lag das Erkrankungsalter zwischen 30 und 50 Jahren, das sind 33,4%, und eine Patientin erkrankte im Alter von 15 Jahren. Im wesentlichen entsprechen unsere Ergebnisse denen in der Literatur (Tabelle 5).

Autor	Bevorzugtes Alter bei der Melanomerkrankung
Hellriegel	4. - 6. Lebensjahrzehnt
Strobel u. Oberländer	46,2 Jahre
Santler	4. - 7. Lebensjahrzehnt
Hergarten	45 Jahre
eigene Ergebnisse	45 - 65 Jahre

Tabelle 5: Bevorzugtes Alter bei der Melanom-
erkrankung in der Literatur und im
eigenen Patientengut

10. Lokalisation des malignen Melanoms

Obwohl der Kopf nur einen geringen Teil der Körperoberfläche ausmacht, fand sich ein relativ häufiges Vorkommen des malignen Melanoms im Bereich des Kopfes und Halses, d.h. bei 11 unserer Melanompatienten, das sind 36,6% (vergleiche dazu Tabelle 6). Außerdem fällt die Prädisposition der Unterschenkel mit 30%, im Abstand gefolgt von der des Rumpfes mit 20%, auf. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Angaben in der Literatur (vergleiche dazu Tabelle 7).

Lokalisation	Anzahl	Prozentsatz
1) <u>Stamm</u>		
Rücken	3	10,00
Schulter	1	3,33
Abdomen	2	6,67
2) <u>Kopf</u>		
Auge	1	3,33
Gesicht	4	13,33
äußeres Ohr	1	3,33
Kopfhaut	2	6,67
Schläfe	2	6,67
Hals	1	3,33
3) <u>Untere Extremitäten</u>		
Unterschenkel	7	23,33
Zehen	1	3,33
Fußrücken	1	3,33
4) <u>Obere Extremitäten</u>		
Ellenbogen-Oberarm	1	3,33
Finger-Daumen	1	3,33
Unterarm	1	3,33
5) <u>Ano-Genitalregion</u>		
Innerer Analring	1	3,33
Gesamt	30	99,97

Tabelle 6: Lokalisation des malignen Melanoms im eigenen Patientengut

Autor	Kopf	Hals	Gesicht	Stamm	Extremitäten	Genito-Analregion	Auge
Miescher	7 %	-	49 %	14,8%	25,8%	3,4 %	-
Hellriegel	33,7%	2,2 %	16,3%	29,3%	34,8%	-	-
Sinner	22,5%		-	27,5%	36,4%	-	8,9 %
Kropp	26,0%	4,8 %	-	39,4%	28,9%	-	-
eigene Ergebnisse	16,7%	3,3 %	13,3%	20,0%	40,0%	3,3 %	3,3 %

Tabelle 7: Prozentuale Verteilung der Lokalisation in der Literatur und in unserem Melanom-Patientengut

11. Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsprävalenz ist nicht eindeutig gesichert. Während KORTING ein eindeutiges Überwiegen des weiblichen Geschlechts ermitteln konnte, sprechen sich andere Autoren (GARTMANN) für eine gleichmäßige Verteilung bei Männern und Frauen aus. Signifikante Unterschiede bei Männern und Frauen in der Erkrankungshäufigkeit sind in der Literatur unseres Wissens nicht angegeben. Erstaunlicherweise waren 24 (80 %) unserer Patienten Frauen und 6 (20 %) Männer. (Abbildung 7). Unseren Ergebnissen kann dabei leicht der Mangel der kleinen Zahl anhaften, so daß diese ein zufälliger Befund sind.

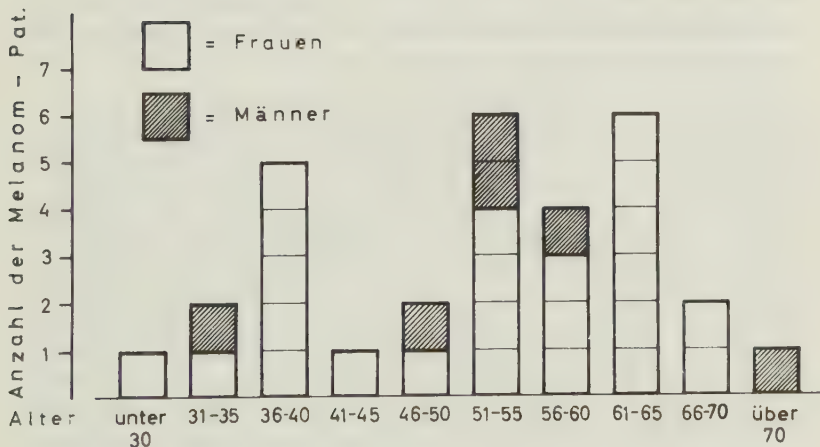


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung in unserem Patientengut

F) DISKUSSION

Präzise Aussagen über die Heredität der malignen Melanome sind nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse nicht zu machen. Dabei ist die Anzahl der Veröffentlichungen in der Weltliteratur über das familiäre Vorkommen von malignen Melanomen nicht gerade gering. Von den meisten dieser Veröffentlichungen, die jedoch nur über einzelne zufällig entdeckte Fälle familiären Vorkommens berichten, unterscheiden sich die Untersuchungen von ŠALAMON und SCHNYDER, die 1963 die Ergebnisse einer systematischen Befragung von 242 Melanompatienten der Züricher Strahlenabteilung nach analogen Fällen in der Familie veröffentlichten, und von MILLER und PACK, die unter 2000 befragten Probanden in 9 Familien weitere Melanomträger fanden, sowie TURKINGTON, der unter 250 Patienten mit malignem Melanom 15 weitere familiäre Erkrankungen registrieren konnte.

Wir haben die in der Weltliteratur angegebenen Fälle von familiären malignen Melanomen nach Art und Umfang der Untersuchung geprüft und dabei festgestellt, daß der weitaus größte Teil dieser Veröffentlichungen genetischen Ansprüchen nicht genügt. Die Systematik der Untersuchungen ist meistens nicht sehr gründlich. Oft fehlen klinische und histologische Befunde. Ferner geht aus diesen Arbeiten nicht hervor, ob die als erkrankt angesehenen Familienangehörigen ärztlich auf ihren Hautzustand hin untersucht wurden. Somit ist es nicht möglich, aus den Literaturfällen die Bedeutung von Erbfaktoren beim malignen Melanom abzuleiten. Erschwert wird die Aussage durch die noch völlig unklaren Einflüsse exogener und endogener Faktoren (Traumen, Hormone) auf einen Naevuszell-Naevus und deren Anteil an der Entstehung der malignen Melanome.

Ganz abgesehen von diesen Schwierigkeiten ist eine gründliche Familienuntersuchung ein schwieriges technisches und zeitliches Problem. Bei der langen Generationsfolge des Menschen stehen höchstens drei bis vier Generationen zur persönlichen Untersuchung zur Verfügung. Dabei scheiden die jüngsten Familienmitglieder wegen der ausgesprochen seltenen Manifestation der malignen Melanome unter 30 Jahren aus. Für ältere Generationen stehen hingegen meistens nur unklare anamnestiche Angaben zur Verfügung. Somit werden von den jüngeren Jahrgängen nur die Frühfälle erfaßt, während die Spätfälle nicht mehr registriert werden können. Allerdings stellt die Erkrankung an einem malignen Melanom mit seinen verheerenden Folgen und dem stets letalen Ende ein so markantes Ereignis dar, das meistens schnell allen weiteren Familienmitgliedern bekannt wird und auf diese Weise zur kritischen Selbstbeobachtung Anlaß gibt.

Nun können aber die oben zusammengestellten Literaturfälle über familiäres Vorkommen von malignen Melanomen, sowie auch unser Stammbaum, nicht völlig isoliert ohne Beziehung zur Häufigkeit der malignen Melanome in der Gesamtbevölkerung gesehen werden. Bei einer Frequenz von 1,6 bis 2/100000 männliche und weibliche Population oder 3% des Krebskrankengutes in den Dermatologischen Kliniken ist es auch im Hinblick auf die Bevölkerungsdichte ein sehr seltener Tumor. Dennoch hat sich in den letzten Jahren eine Zunahme der Erkrankungsfrequenz in den Kulturländern abgezeichnet. Diese Tatsache muß zwangsläufig auch zu einer Zunahme der familiären Fälle führen. Familiäres Vorkommen von malignen Melanomen ist dann aber nicht gleichbedeutend mit Vererbung, da einerseits ganz zufällig mehrere Mitglieder in einer Familie erkrankt sein können, andererseits familiäres Vorkommen auch Ausdruck einer familiär wirksamen Noxe - also eines familienspezifischen Milieus - sein kann. Vor allem aber gewinnt mit Zunahme familiärer Tendenzen beim malignen Melanom die Frage nach der Determination durch erbliche Faktoren eine völlig neue Bedeutung (KORN-HEYDT).

Abgesehen von den oben erwähnten Ungenauigkeitsfaktoren geben die Literaturfälle auch ein falsches Bild von der Häufigkeit eines familiären Vorkommens der malignen Melanome. Bei Krankheiten, für die (auch) erbliche Ursachen diskutiert werden, wird niemand einen typischen Einzelfall publizieren. Wohl aber kommt es dann zu einer Veröffentlichung, wenn mehrere Krankheitsfälle in einer Familie beobachtet werden. Ohne Zweifel sind deshalb familiäre Fälle in der Literatur weit häufiger als in der Bevölkerung (WENDT).

Betrachten wir daraufhin die drei umfangreichsten Untersuchungen über familiäre maligne Melanome, so läßt sich schon aus diesen Zusammenstellungen eine Zunahme familiärer Tendenzen deutlich ablesen. MILLER und PACK fanden 1962 unter 2000 befragten Probanden mit malignem Melanom nur in 9 Familien weitere Melanomträger, das sind 0,45%. Bei SALAMON, SCHNYDER und STORCK waren es 1964 unter 242 Probanden vier weitere Melanomträger, das sind 1,65%. TURKINGTONs Ergebnisse einer Befragung eines größeren Patientengutes ergab 1965 bei 250 Melanompatienten in 15 Fällen einen weiteren Erkrankungsfall, das sind 6%. Schließen wir daran unsere eigenen Untersuchungsergebnisse an, so ergeben sich unter 28 gründlich untersuchten, nicht nur befragten Melanomfamilien zwei familiäre Erkrankungsfälle, das sind 7,14%.

Betrachten wir unsere eigenen Untersuchungen in dem Bewußtsein, daß diesen Verhältnisangaben der Mangel der kleinen Zahl anhaftet, so müssen wir doch feststellen, daß sich aus diesen Angaben eine Zunahme familiärer Tendenzen beim malignen Melanom ableiten läßt. Nach unserer Meinung würde auch eine in größerem Umfang angelegte Familienuntersuchung kein anderes Bild ergeben.

G) ZUSAMMENFASSUNG

Nach kurzer Erwähnung der Klinik der malignen Melanome, der Histologie, der Histogenese und der Ätiologie werden die bisher in der Weltliteratur veröffentlichten Arbeiten über familiäre maligne Melanome referiert und dabei festgestellt, daß es sich dabei meist nur um Einzelfälle oder um größere Sammelkasuistiken handelt, die durch anamnestiche Erhebungen zusammengestellt wurden.

Die eigenen Befunde stützen sich auf die gründliche persönliche Untersuchung von 28 Melanom-Familien, ausgehend von einem Probanden.

Schlußfolgernd müssen wir feststellen, daß die Ergebnisse unserer Untersuchung nicht zwingend die erbliche Ursache der malignen Melanome darlegen. Die bloße Feststellung familiären Vorkommens bedeutet keine Vererbung, auch wenn familiäre Tendenzen beim malignen Melanom in zunehmendem Maße erkennbar werden. Faßbare genetische Grundlagen für die Entstehung der malignen Melanome könnte man nur dann vermuten, wenn der genetisch determinierten Naevuszelle eine Potenz zur malignen Entartung innewohnt, die dann bei entsprechender exogener Konstellation zu dem bösartigsten aller Tumoren, zum malignen Melanom, führt. Dieser Beweis müßte aber erst erbracht werden.

H) LITERATURVERZEICHNIS

Hand- und Lehrbücher

- Bauer, K.H.: Das Krebsproblem.
2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
- Cottini, G.B.: Die Hautmelanome.
In: Jadassohn: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk Bd.III/1, S. 568, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
- Delacrétaz, J. u. H.Jaeger: Die Melanome.
In: Gottron-Schönfeld: Dermatologie und Venerologie, Bd. IV, S. 591, Thieme-Verlag, Stuttgart 1960
- Hamperl, H.: Die Morphologie der Tumoren.
In: Handbuch für allgemeine Pathologie, Bd. VI/3, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956
- Keining, E. u. O.Braun-Falco: Dermatologie und Venerologie.
J.F.Lehmanns Verlag, München 1960, S.678
- Korn-Heydt, G.E.: Erbliche Aplasien, Hyperplasien und Tumoren (Mit Ausnahme von Gefäßtumoren).
In: Jadassohn: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk Bd.VII, S.563-694, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1966
- Miescher, G.: Melanom.
In: Jadassohn: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd.XII/3, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1933
- Niermann, H.: Zwillingsdermatologie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964
- Proppe, A.: In: Gottron-Schönfeld: Dermatologie und Venerologie, Bd. II/1, S.64, Thieme-Verlag, Stuttgart 1958
- Schinz, H.R. u. F.Buschke: Krebs und Vererbung.
Thieme-Verlag, Leipzig 1935

- Stern,C.: Grundlagen der menschlichen Erblehre.
Musterschmidt Verlag, Göttingen 1955
- Vogel,F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-Göttingen 1961
- Vogel,F. u. H.Dorn: Krankheiten der Haut und ihrer Anhangsgebilde.
In: Becker: Handbuch für Humangenetik.
Bd.IV, S.506. Thieme-Verlag, Stuttgart 1964
- Wendt,G.G.: Allgemeine Humangenetik.
In: Jadassohn: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk
Bd. VII, S.1-107, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1966
- Ackermann,L.V.: Malignant melanoma of the skin.
Amer.J.Clin.Path. 18, 602-624 (1948)
- Albertini,A.v.: Melanoma.
Histologische Geschwulstdiagnostik.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1955, S.493-508
- Allen,A.C.: Juvenile melanomas and malignant melanomas. Surg.Gyn.Obstetr. 104, 753-754 (1957)
- Allen,A.C.: A reorientation on the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas.
Cancer, Philadelphia 2, 28-56 (1949)
- Allen,A. u. S.Spitz: Malignant melanoma.
Cancer, Philadelphia 6, 1-45 (1953)
- Arzt: Maligner, melanotischer Naevus in einer Narbe.
Zbl.Haut-Geschl.krkh. 11, 406 (1924)
- Aurig,G.: Das Melano-Zytoblastom, ein diagnostisches und therapeutisches Problem.
Zbl.Chir. 80, 112-126 (1955)
- Ball,H.A.: Melanosarcoma and rhabdomyoma in two pine snakes.
Cancer Res. 6, 134 (1946)
- Bauer,J.: Krebs und Vererbung.
Wien.klin.Wschr. 1931 I, 129

- Baxter, H.: Malignant melanoma in the coloured races. Report of a case originating in the mouth
Canad. Med. Ass. J. 41, 350 (1939)
- Becker, S.W.: Diagnosis and treatment of pigmented moles and melanomas.
Illinois Med. J. 105, 113-118 (1954)
- Belisario, J.C.: The malignant tumors of the skin - malignes melanom.
Austral. J. Derm. 2, 179, 196-198 (1954)
- Bernstein, F.: Über die Erbllichkeit und Natur des Krebses.
Med. Klin. 26, 1583-1587 (1930)
- Bishop, E.L.: Melanoma in the negro.
Amer. J. Cancer 16, 522 (1932)
- Bosq, P. u. N.D. Aramburu: Panadizo melanico.
Rev. argent. dermat.-sif. 37, 215-220 (1953)
Ref. Zbl. Haut-Geschl. Krkh. 91, 192 (1954)
- Bowen, S.F., H. Brady u. V.L. Jones: Malignant melanoma of eye occuring in two successive generations.
Arch. Ophth. 71, 805-806 (1964)
- Brandt, G.: Melanoma of the skin with special reference to histological differential diagnosis clinical picture and results of treatment.
Ann. chir. gynaec. 45, Suppl. 3, 5-128 (1956)
- Büngeler, W.: Über den Zusammenhang von Trauma und Melanom. (Ein Gutachten)
Münch. med. Wschr. 99, 209-214 (1957)
- Burdette, W.J.: Melanotic tumors in drosophila. Proceedings of the Second Conference on Biology of Normal and Atypical Pigment Cell Growth. Zoologica 35, pt. 1, 1950
- Busk, T. u. A. Nielsen: Twin studies and other genetical investigations in Danish Cancer Registry.
Brit. J. Cancer 2, 156-178 (1948)
- Butterworth, Th. u. L.P. Strean: Malignant melanoma of the skin. Clinical Genodermatology, p. 148, Baltimore 1962
- Cade, St.: Malignant melanoma.
Brit. Med. J. No. 5011, 119 (1957)
- Catlin, O.: Melanomas of the skin of the head and neck.
Ann. Surg. 140, 796-804 (1954)
- Caylor, H.O. u. C.F. Schlotthauer: Melano-Epithelioma of swine: transplantation and cultural experiments.
Arch. Path. Labor. Med., Chic. 2, 343 (1926)

- Cawley, E.P.: Genetic aspects of malignant melanoma.
Arch.Dermat., Chic. 65, 440-450 (1952)
- Chandhry, A.P., A.Hamperl u.R.J.Gorlin: Primary malignant melanoma of the oral cavity. (A review of 105 cases).
Cancer 11, 923-928 (1958)
- Cintract, J.M.: Tumeur mélanique sous-ungéale.
Presse Méd., Paris 56, 247-248 (1948)
- Clark, R.L. u.E.J.MacDonald: The natural history of melanoma in man. In: Pigment cell growth, ed.
M.Gordon, p.139-148, New York 1953
- Coe, H.E.: Malignant pigmented mole in an infant.
Northw.Med. 24, 181-182 (1925)
- Coffey, R.I. u.W.T.Berkeley: Prepubertal malignant melanoma: report of a case.
J.A.M.A. 147, 846-849 (1951)
- Colby, F.H.: Melanotic sarcoma of the penis.
N.England J.Med. 201, 924 (1929)
- Conley, J.J. u. G.T.Pack: Melanoma of the head and neck.
Surg.Gyn.Obstetr. 116, 15-28 (1963)
- Conway, H. u.A.P.Jerome: Nevi and melanomata of the face.
Plastic Surg., Baltimore 14, 199-223 (1954)
- Conway, M.E.: Malignant melanomas and pigment nevi. Report of six cases.
West.J.Surg. etc. Portland 60, 517-520 (1952)
- Costello, M.J.: Malignant melanoma of eleven years' duration.
Arch.Dermat., Chic. 70, 242-244 (1954)
- Cowdell, R.H.: Cutaneous haematoma simulating melanoma.
Brit.J.Surg. 44, 385-387 (1957)
- Crawhall, J.E., B.J.Hayward u.C.A.Lewis: Incidence and significance of melanogenuria.
Brit.Med.J. 1966 I, 1455-1457
- Curth, H.O.: Dermatoses and malignant internal tumors.
Arch.Dermat., Chic. 71, 95-107 (1955)
- Dargeon, H., J.Ewersole u.V.Del Ducca: Malignes Melanom.
Cancer 3, 299-304 (1950)
- Davenport, R.E.: A family history of chorioidal sarcoma.
Brit.J.opthalm. 11, 443-445 (1927)
- Decker, A.M. u. J.T.Chamnes: Melanocarcinoma of the plantar surface of the foot.
Surgery, St.Louis 29, 731 (1951)

- Dervik, J.R. u. J.A. Thompson: Fatal malignant melanoma in a negro child.
Pediatrics 21, 222-225 (1958)
- Deutsch, A.: Zur Kenntnis der Vulvamelanome.
Zbl.Gynäk. 57, 2793-2796 (1933)
- Dewald, W.: Zur Verlaufsweise des malignen Melanomalignoms.
Dermat.Wschr. 150, 350-353 (1964)
- Dryden, K.W.: Über die in der Universitäts-Frauenklinik beobachteten primären Tumoren der Vagina (14 Karzinome, ein sogenanntes traubenförmiges Sarkom, 1 Fibrosarkom, 1 Fibromyom, 1 Myom, sowie ein malignes Melanom).
Inaugural-Dissertation, Münster/Westf. 1936
- Duperrat, B.: Les mélanomes malins; etude clinique.
Rev. praticien, Paris 1957, 925-936
- Duperrat, B.: La mélanome juvénile.
Méd.inf. 69, 527-537 (1962)
Ref.Zbl.Haut-Geschl.krkh. 116, 92 (1964)
- Duperrat, B., P.Cernéa, C.Crépy, R.Kuffer, J.Payen, J.M. Mascara u.J.M.Soubirau:
Mélanomes malins de la cavité buccale.
Etude comparative avec les mélanomes cutanés.
Rev.Stomat., Paris 65, 561-596 u. 617-619 (1964)
Ref.Zbl.Haut-Geschl.krkh. 119, 92 (1965)
- Dupont, A. u. R.Vandale: Note sur quatre cas de mélanomes juvéniles de Spitz.
Arch.belg.Dermat.Syph. 13, 217-220 (1957)
Ref.Zbl.Haut-Geschl.krkh. 100, 133 (1958)
- Ehmann, B.: Maligne Melanome bei Kindern.
Zschr.Kinderhk. 88, 468-474 (1963)
- Eisenklam, D.: Über subunguale Tumoren.
Ärztl.Praxis, Wien 6, 10-12 (1932)
- Eiselt, T.: Über Pigmentkrebs.
Vierteljahresschrift für die praktische Heilkunde 70, 87-113 (1861)
- Eller, J.J. u. W.D.Eller: Tumors of the skin, benign and malignant. 'Melanoma'. Lea and Febiger, p. 493-515, Philadelphia 1951
- Emmrich, P.H.: Das maligne Melanom.
Wien.klin.Wschr. 77, 299-300 (1965)

- Esmann, E.: Un cas de mélano-sarcome vulvaire.
Acta obstetr.gynec.Scand. 16, 476-482 (1936)
- Ewing, J.: The problems of melanoma.
Brit.med.J. 1930 II, 852
- Fitzpatrick, Th.B.: in der Diskussion zu Cawleys Fällen.
Arch.Dermat., Chic. 65, 449 (1952)
- Fitzpatrick, Th.B., H.Montgomery u.A.B.Lerner: Pathogenesis of generalized dermal pigmentation secondary to malignant melanoma and melanuria.
J.Investigat.Dermat., Baltimore 22, 163-173 (1954)
- Follmann, J.: Zusammenhang zwischen Krebs und Naevus.
Magy.orv.Arch. 40, 53-71 (1939)
- Foukas, M. u. S.Marinos: Malignes Melanom und Gravidität.
Zbl.Gynäk. 86, 1224-1229 (1964)
- Frank, E., M.D.Adair, T.George u.Q.M.Pack: Mélanomes sous-unguëaux et leur diagnostic différentiel.
Bull.Cancer, Paris 19, 549-566 (1930)
- Gabriel, H.: Malignes Melanoblastom.
Zbl.Haut-Geschl.krkh. 75, 93 (1950)
- Gage, M. u. W.Dawson: Malignant melanoma.
Ann.Surg. 133, 772-782 (1951)
- Gardner, E.J.: Genetics of cancer and other abnormal growth. 13.Annual Faculty Research Lecture (Utah, 1954)
- Gartmann, H.: Traumatische Faktoren bei der Melanom-entstehung.
Münch.med.Wschr. 106, 2086-2091 (1964)
- Gartmann, H.: Topographische Probleme des Melanoms.
Arch.klin.exper.Dermat. 219, 130-135 (1964)
- Gartmann, H.: Xeroderma pigmentosum mit Melanom.
Dermat.Wschr. 134, 824 (1956)
- Gartmann, H.: Metastasierendes Melanom nach Trauma.
Dermat.Wschr. 134, 824 (1956)
- Gartmann, H.: Naevus und Melanom.
Hautarzt 12, 419-424 (1961)
- Gartmann, H.: Zur Klinik und Therapie der Melanome.
Med.Welt 11, 574-583 (1962)
- Gartmann, H.: Besteht ein histologischer Unterschied zwischen der problastomatösen Melanose und dem "activated junctional nevus" (Allen) ?
Hautarzt 13, 507-511 (1962)

- George, P.A., J.G. Fortner u. G.T. Pack: Melanoma with pregnancy.
Cancer 13, 854 (1960)
- Gerhardt, L.: Beitrag zur Kasuistik des Melanosarcoma
vulvae.
Zbl. Gynäk. 59, 1421-1424 (1935)
- Gertler, W.: Naevuszellnaevus und Trauma.
J. Med. Kosmet. 8, 295-300 (1959)
- Gertler, W. u. H. Gartmann: Die Bedeutung des Traumas für
die Entstehung des Melanoms.
Berufsdermatosen 7, 239-256 (1959)
- Gibson, G.H., H. Montgomery, L.B. Woolner u. L.A. Brunstung:
Melanotic Whitlow (subungual melanoma)
J. Investigat. Dermat., Baltimore 29, 119-
129 (1957)
- Gordon, M.: Genetics of melanomas in fishes.
Cancer Res. 1, 656 (1941)
- Gottron, H.A.: Melanom.
Zbl. Haut-Geschl. krkh. 94, 375 (1956)
- Gottron, H.A. u. W. Gertler: Melaninurie beim Säugling einer
Mutter mit Melanommetastasen.
Zbl. Haut-Geschl. krkh. 61, 323 (1939)
- Gottron, H.A. u. W. Gertler: Zur Frage des Übertritts von
Melanogen von der Mutter auf den Säug-
ling über die Muttermilch.
Arch. Dermat. Syph., Berl. 181, 91-98 (1950)
- Greifelt, A.: Malignes Melanom.
Aerztl. Wschr. 7, 676-679 (1952)
- Greither, A.: Hirnmetastasen eines zum Melanom entar-
teten Pigmentnaevus unter dem Bild einer
Meningitis.
Hautarzt 1, 25-29 (1950)
- Greither, A.: Naevus und malignes Melanom.
Pädiatr. Prax. 2, 439-448 (1963)
Internist. Prax. 3, 303-312 (1963)
- Grüneberg, Th. z. E.M. Eggeling: Tiefe Vereisung zur Sicherung
der elektro-chirurgischen Behandlung
des Melanocytoblastoms.
Hautarzt 12, 181-183 (1961)
- Gutmann, G.: Casuistischer Beitrag zur Lehre von den
Geschwülsten des Augapfels.
Arch. Augenhk., Münch. 30, H.1 (1895)
- Hadley, J.A.: A case of malignant melanoma in pregnancy
J. Obstetr. 59, 217-219 (1952)
- Hadwen, S.: The melanomata of grey and white horses.
Canad. Med. Ass. J. 25, 519-530 (1931)

- Hartl, H.: Über Melanoblastome der weiblichen Genitalorgane.
Strahlentherapie 103, 628-638 (1957)
- Hauschild, W.: Primäre Melanoblastome der Scheide.
Gynaecologica, Basel 142, 35-48 (1956)
- Hauschild, W.: Zur Genese und Metastasierung der Melanoblastome.
Arch.Geschwulstforsch. 9, 289 (1956)
- Hecht, H.: Nonpigmented malignant melanoma d'emblée
Arch.Dermat., Chic. 67, 380-387 (1953)
- Hellriegel, W.: Das klinische Bild und die Heilungsaussichten des malignen Melanoms.
Strahlentherapie 111, 510-523 (1960)
- Hellriegel, W.: Die Behandlung der malignen Melanome.
Strahlentherapie 86, 548-564 (1952)
- Hergarten, H. u. L.Hergarten: Das Melanoblastom und seine Therapie mit eigenen Erfahrungen in der Nahbestrahlungsmethode.
Fortschr.Röntgenstr. 75, 559-576 (1951)
- Herzberg, J.J.: Melanome.
Aesthet.Med., Berl. 11, 363-372 (1962)
- Herzberg, J.J.: Neuere morphologische Aspekte des malignen Melanoms.
Arch.klin.exper.Dermat. 215, 287-306 (1962)
- Herzberg, J.J.: Hautanhangsgebilde bei der Ausbreitung des malignen Melanoms.
Arch.klin.exper.Dermat. 229, 256-264 (1967)
- Herzog, K.: Naevus pigmentosus - Melanocarcinom.
Therap-Gegenw., Berl. 92, 458-460 (1953)
- Hess, P. u. O.Hess: Das Melanomproblem in neuer Sicht.
Strahlentherapie 119, 486-497 (1962)
- Hofmann, V.: Behandlungsprobleme des Melanocytoblastom
Dtsch.Gesd.wes. 19, 1441-1443 (1964)
- Hölcik, L.: Trauma und Lokalisation bösartiger Melanome.
Dermat.Wschr. 149, 378-381 (1964)
- Hollstein, K.: Über das primäre Melanosarkom der Vagina
Zbl.Gynaek. 73, 113-117 (1951)
- Howard, J.M.: Tumors of the hand.
Surg.Clin.N.America 31, 1307-1314 (1951)
- Ikonopisov, R.J.: Über die Rolle der neuro-endokrinen Faktoren bei der Entstehung und Ausbreitung einiger maligner Melanome.
Sovr.Med.(Sofia) 12, 71-80 (1961)
Ref.Zbl.Haut-Geschl.krkh. 111, 234

- Illman, O. u. F. N. Ghadially: Coat colour and experimental melanotic tumour production in the hamster. Brit. J. Cancer 14, 483-488 (1960)
- Jadassohn u. R. Paillard: Métastases de mélanome. Dermatologica (Basel) 112, 514-515 (1956)
- Jaeger, H.: Tumeurs mélaniques de la peau, diagnostic, prognostic, traitement. Oncologia, Basel 6, 66-76 (1953)
- Jänisch, W. u. Schulz: Vergleichende Untersuchungen über die Malignität der Melanocytoblastome des Auges und der Haut. Arch. klin. exper. Dermat. 217, 60-70 (1963)
- James, A. G.: Malignant Melanoma. J. Amer. Med. Ass. 176, 5-7 (1961)
- Jensen, O. A.: Chorioid metastasis from a malignant melanom of the skin. Acta ophth. K' hvn 35, 91-96 (1957)
- Jernstrom, P. u. G. Aponte: Juvenile melanoma of the tongue. Amer. J. Clin. Path. 26, 1341-1347 (1956)
- Johnson, R. E.: Occult lymphatic metastases in malignant melanoma of the skin. Ann. Surg. 146, 931-936 (1957)
- Jørgensen: Malignant melanoma of the parotid gland Amer. J. Surg. 87, 275-277 (1954)
- Julitz, R.: Melanommetastasen im Magendarmtractus. Ärztl. Wschr. 12, 971-972 (1957)
- Kernen, J. A. u. L. W. Ackermann: Spindle cell nevi and epitheloid cell nevi (so-called juvenile melanomas) in children and adults. Cancer 13, 612-625 (1960)
- Kindler, Th.: Superficial amelanotic melanocarcinoma or precancerous melanoma. Brit. J. Dermat. 62, 174-176 (1950)
- Kliegel, W.: Melanom Metastasierung während der Gravidität. Zbl. Haut-Geschl. krkh. 67, 478 (1941)
- Klostermann, F. G.: Zur Frage der multizentrischen Entstehung beim malignen Melanom. Arch. klin. exper. Dermat. 215, 379-388 (1962)
- Knisely, R. M. u. A. H. Bagenstoß: Primary melanoma of the adrenal gland. Arch. Path., Chic. 42, 345-349 (1946)
- Korting, G. W.: Über Klinik und Therapie der Melanome. Dtsch. Ärztebl. 61, 367-380 u. 455-460 (1964)

- Kreysel, H.W. u. E. Wotzka: Malignes Melanom und Schwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenhk. 25, 1162-1171 (1965)
- Kropp, U.: Beitrag zur Klinik und Therapie des malignen Melanoms.
Strahlentherapie 120, 202-218 (1963)
- Lancaster, H.U. u. J. Nelson: Sunlight as a cause of melanoma.
Med. J. Austral. 1957 I, 452-456
- Lenz, F.: Über die Erbllichkeit der Muttermäler auf Grund von Untersuchungen an 300 Zwillingspaaren.
Zschr. Abstammungslehre 41, 119-121 (1929)
- Leonardi, R. u. S. Grasso: Melanoblastoma in albino.
Minerva dermat. Torino 33, 24-26 (1958)
Ref. Zbl. Haut-Geschl. krkh. 102, 48 (1958/59)
- Lerner, A.B. u. Y. Takakashi: Hormonal control of melanin pigmentation.
Recent Progr. Hormone Res., N.Y. 12, 303-320 (1956)
- Leven: Entstehung der Muttermäler.
Dermat. Wschr. 1923 I, 873-877
- Leven: Über einige Prädispositionsstellen für die Naevusbildung.
Arch. Dermat., Berl. 155, 296 (1928)
- Levinson, I.: Cutaneous malignant melanoma: A clinicopathologic survey of 114 cases.
Inaugural-Dissertation, Zürich 1959
- Levison, V.: Spontaneous regression of a malignant melanoma.
Brit. med. J. No. 4911, 458-459 (1955)
- Lewis, C.W.D.: Melanome und Melanosis
Ann. Coll. Surg. England 19, 156-184 (1956)
- Limburg, H.: Klinik und Pathologie seltener Fälle von Melanomalignoma vaginae et urethrae.
Geburtsh. u. Frauenhk. 16, 75-79 (1956)
- Löwenthal, L.J.A.: Diagnosis and treatment of melanoma.
Med. Proc., Johannesburg 8, 414-416 (1962)
Ref. Zbl. Haut-Geschl. krkh. 115, 185 (1963/64)
- Longhins u. Dimitrescu: Diagnostische, prognostische und therapeutische Betrachtungen zum bösartigen Melanom.
Dermat. Wschr. (Bucuresti) 8, 101-104 (1963)
Ref. Zbl. Haut-Geschl. krkh. 117, 125 (1964)

- Lubinus, H.H.: Das Melanom-Problem.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 285, 646-681 (1957)
- Lubinus, H.H.: Zur Klinik der malignen Melanome.
Dtsch.med.J. 8, 613-614 (1957)
- Luder, P. u. E.Landolt: Über ein diffuses malignes Melanom der Iris.
Ophthalmologica 141, 363-369 (1961)
- Lund, H. u. M.Ihnen: Malignant Melanoma
Surgery 88, 652-659 (1955)
- Lund, H.Z. u. G.D.Stobbe: The natural history of the pigmented nevus; factors of age and anatomic location.
Amer.J.Path. 25, 1117-1155 (1959)
- Luniatschek, V.: Die Metastasierung der bösartigen Geschwülste der äußeren Genitalien.
Zbl.Haut-Geschl.krkh. 61, 513-535
- Mac Donald, E.J.: Malignant melanoma in Connecticut.
In: Biology of Melanoma. Spec.Publ., N.Y.Acad.Sci. 4, 71 (1948)
- Mac Donald, E.J.: Criteria for reporting end results.
Amer.J.Roentgenol. 60, 823-837 (1948)
- Macklin, M.Th.: An analysis of tumours in monocygous and dizygous twins.
J.Hered. 31, 277-290 (1940)
- Macklin, M.Th.: Human Tumors and their inheritance.
Canad.Med.Ass.J. 27, 182-187 (1932)
- Marchionini, A.: Diskussion zu Miescher: Über Klinik und Therapie der Melanome.
Arch.Dermat., Berl. 200, 250 (1955)
- Marcial-Rojas, R.A. u. G.A.Ramirez de Arellano: Malignant melanoma arising in a dermoid cyst of the ovary.
Cancer, N.Y. 9, 523-527 (1956)
- Matras, A.: Melanoma malignum pedis und pigmentierter Naevus mit beginnender maligner Entartung.
Zbl.Haut-Geschl.-krkh. 88, 354-355 (1954)
- Mc Comb, H.: Melanoma: the pre-malignant and early lesions.
Med.J.Australia 52, 215-216
Ref.Zbl.Haut-Geschl.krkh. 120, 124 (1965)
- Mc Cune, W.S. u. G.S.Lettermann: Malignant melanoma.
Ann.Surg., Phil. 141, 901-909 (1955)
- Mc Swain, B., D.H.Riddell, R.E.Richie u. E.F.Crocher: Malignant melanoma. Report of 203 patients.
Ann.Surg., Phil. 159, 967-975 (1964)

- Mc Whorler, L. u. B. Woolner: Pigmented nevi, juvenile melanomas and malignant melanomas in children.
Cancer, Phil. 7, 565-584 (1954)
- Meirowsky, E.: Zwillingspathologie und Ätiologie der Muttermaler.
Dermat. Wschr. 79, 973-977 (1924)
- Meirowsky, E. u. L. W. Freeman: Melanogenesis and the malignancy of melanomas.
Docum. Neerl. Indones. morb. trop. 6, 112-123 (1954)
- Meirowsky u. Leven: Tierzeichnung, Menschenscheckung und Systematisation der Muttermaler.
Arch. Dermat., Berl. 134, 44-50 (1921)
- Meirowsky, E. u. W. Siemens: Zur Kenntnis des systematisierten Naevus depigmentosus; mit Beschreibungen über die formale Genese der Naevi.
Dermat. Zschr. 42, 65-75 (1925)
- Meyer, H. W. u. St. L. Gunport: Malignant melanoma.
Ann. Surg., Phil. 138, 643-660 (1953)
- Miescher, G.: Über die melanotische Präcancerose.
Oncologia (Basel) 7, 92-94 (1954)
- Miescher, G.: Die Behandlung der malignen Tumoren der Haut mit Einschluß der melanotischen Präcancerose.
Strahlenforsch. u. Behndl. 2, 25-35 (1960)
- Miescher, G.: Der Hautkrebs
Schweiz. med. Wschr. 71, 982-988 (1941)
- Miescher, G.: Über Diagnose und Therapie der Melanome.
Oncologia (Basel) 13, 164-183 (1960)
- Miescher, G.: Über metastatische Invasion der Epidermis durch Tumorzellen (Melanom, Mammacarcinom).
Oncologia (Basel) 8, 203-207 (1955)
- Miescher, G., L. Guggenheim u. L. Häberlein: Über fleckförmige Alterspigmentierung. Ihre Beziehungen zur melanotischen Präcancerose und senilen Warzen.
Arch. Dermat., Berl. 174, 105-125 (1936)
- Miescher, G. u. H. Hunzicker: Zur Behandlung der Melanome.
Schweiz. med. Wschr. 88, 203-208 (1958)
- Miller, Th. R. u. G. T. Pack: The familial aspects of malignant melanoma.
Arch. Dermat., Chic. 86, 35-39 (1962)
- Miura, O. u. T. Nakajima: Über einen Fall von gleichzeitiger Ausbreitung von Depigmentierung mit parallelverlaufendem Melanomalignom.
Hautarzt 10, 357-359 (1959)

- Mölk, K.: Bösartige Hauttumoren und ihre Behandlung an der Dermat.Klinik der Philipps-Universität zu Marburg an der Lahn in den Jahren 1952-1962.
Inaugural-Dissertation, Marburg 1965
- Montgomery, H.: Die histopathologische Unterscheidung der Pigmentnaevi, juvenilen Melanome und Melanomalignome.
Hautarzt 9, 52-56 (1958)
- Morris, G.C.jr. u. R.C.Horn: Malignant melanoma in the negro.
Surgery 29, 223-230 (1951)
- Moshella, S.L.: A report of malignant melanoma of the skin in sisters.
Arch.Dermat.Syph., Chic. 84, 1024-1025 (196)
- Müller, Miny, H.: Behandlung der malignen Melanome.
Strahlentherapie 96, 310-312 (1955)
- Nikolowski, W.: Das Melanom und seine Bedeutung in der ärztlichen Praxis.
Münch.med.Wschr. 107, 457-463 (1965)
- Nödl, F.: Das Pseudorezidiv nach Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie 90, 475-484 (1953)
- Olsen, G.: Maligne Melanome der Haut, Klinik und Behandlung, beurteilt auf Grund von 385 Fällen.
Uskr, Laeger, K'hvn. 123, 1235-1244 (1961)
- Orkin, M.: Comparative study of canine and human dermatology.
II. Cutaneous tumors - pigmented nevus and malignant melanoma.
Arch.Dermat., Chic. 84, 227-241 (1961)
- Pack, G.T.: End results in the treatment of malignant melanoma. A later report.
Surgery 46, 447-360 (1959)
- Pack, T.G.: Subungual melanoma.
Bull.Mem.Hosp.Cancer N.Y. 2, 24-27 (1930)
- Pack, G.T.: Prepubertal melanoma.
Surg.Gyn.Obstetr., Chic. 86, 374 (1948)
- Pack, G.T. u. J.Davis: The relation of race and complexion to the incidence of moles and melanomas.
Fifth Int.Pigment Cell Conf.Mem. Sloane-Kettering Cancer Cent., N.Y. 1961
- Pack, G.T., N.Lenson u. D.M.Gerber: Reginal distribution of moles melanomas.
A.M.A. Arch.Surg. 65, 862-870 (1952)
- Pack, G.T., S.L.Perzik, J.M.Scharnagel: The treatment of malignant melanoma. Report of 862 cases.
California Med. 66, 283-287 (1947)

- Pack, G.T. u. I.M. Scharnagel: The prognosis for malignant melanoma in the pregnant woman.
Cancer 4, 324-334 (1951)
- Pack, G.T., I.M. Scharnagel u. R.A. Hillger: Multiple primary melanoma.
Cancer 5, 1110-1115 (1952)
- Palmer, D.D. u. H.O. Perry: Melanosis oculi, a variant of nevus of ota.
Arch. Dermat., Chic. 85, 740-742 (1961)
- Peller, S.: Malignant melanoma cutis.
Cancer Res. 1941 I, 538-542
- Penney, H.D.: Malignant melanoma of the mouth. Report of two cases.
Brit. Dent. J. 103, 164-167 (1957)
- Perkinson, N.G.: Melanoma arising in a café-au-lait spot of Neurofibromatosis.
Amer. J. Surg. 93, 1018-1020 (1957)
- Pfingst, A.O.: Melanosarkoma of the chorioidal occurring in brothers.
Arch. Ophth., Chic. 50, 431-439 (1921)
- Poncet, P.: Les mélanomes en O.R.L.
Münch. med. Wschr. 107, 1303-1307 (1965)
- Poppe, H.: Klinik und Therapie der Melanome unter besonderer Berücksichtigung der fortgeschrittenen Stadien.
Dermat. Wschr. 148, 325-327 (1963)
- Poppe, H.: Klinik und Therapie der fortgeschrittenen Stadien des Melanomalignoms.
Strahlentherapie 46/2, 3-46 (1960)
- Pottevin, P., J. Surmont u. Mlle. Péchenard: L'hérédité du cancer en pathologie humaine. Les données de la statistique et les familles à cancer humain.
Progr. med. 53, Nr. 30, 1111-1119, Nr. 1151-1158 u. 1163 (1925)
- Preston, F.W., R.C. Powers, T.H. Clarke u. W.S. Walsh: Malignant melanoma.
Arch. Surg., Chicago 69, 385-392 (1954)
- Raven, R.W.: The properties and surgical problems of malignant melanoma.
Ann. Coll. Surg. England 6, 28-55 (1950)
- Reid, J.D.: Melanosarcoma of the penis.
Cancer 10, 359-362 (1957)
- Ronchese, F.: Melanoma pathologically malignant, clinically non malignant in a case of xeroderma.
Arch. Dermat., Chic. 68, 355-358 (1953)

- Rotter, H.: Melanotischer Tumor am Praeputium. Malignes Melanom auf der Basis eines Naevus pigmentosus.
Zbl.Haut-Geschl.krkh. 59, 376 (1938)
- Roussy, G., R.Huguenin u.R.Saracine: Problèmes cliniques posés par les tumeurs noires de la peau.
Presse méd., Paris 50, 193-196 (1942)
- Salamon, T., U.W.Schnyder u.H.Storck: A contribution to the question of heredity of malignant melanomas.
Dermatologica (Basel) 126, 65-75 (1963)
- Santler, R.: Zur Klinik, Therapie und Prognose des Melanomalignoms.
Hautarzt 14, 265-270 (1963)
- Schinz, H., V.Cocchi u.J.Neuhaus: Die Vererbung des Krebs beim Menschen.
Arch.Julius Klaus-Stif., Zürich 13, 1-132 (1948)
- Schirren, C.G. u.F.Schedel: Erwägung zur Behandlung großflächiger Melanomalignome hinsichtlich ihrer Eignung für das Röntgennahbestrahlungsverfahren.
Dtsch.med.Wschr. 82, 780-783 (1957)
- Schoch, E.P.: Familial malignant melanoma.
Arch.Dermat, Chic. 88, 445-456 (1963)
- Schreus, Th.: Zur Pathologie und Therapie der Melanoblastome.
Dtsch.med.J. 9, 319-324 (1958)
- Silcock, A.Q.: Hereditary melanotic sarcoma of the chorioid.
Report of the Pathological Society of London, May 17th, 1892, p.140, Vol.XLIII
- Sinner, W.: Beitrag zur Klinik und Therapie der malignen Melanome.
Strahlentherapie 117, 18-62 (1962)
- Sinner, W.: Die moderne Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms (Melanocytoblastoms).
Schweiz.Rdsch.Med. 51, 430-438 (1962)
- Slakowitsch, S.E.: Über die Klassifikation, Nomenklatur und Behandlung der Hautmelanome.
Dermat.Wschr. 139, 324-337 (1959)
- Smith, J.L.jr. u.J.S.Stehlin jr.: Spontaneous regression of primary malignant melanoms with regional metastases.
Cancer, Phil. 18, 1399-1415 (1965)
- Sobanski, J., L.Zeydler u.J.Goetz: Über Therapie des intraokularen Melanoma malignum.
Klin.Mbl.Augenhk. 146, 70-76 (1965)

- Spangler, J.M., J.M.Murray u.C.C.Little: Genetics of susceptibility of mice to transplantable melanoma.
J.Nat.Cancer Inst.Washington 3, 123-130 (1948)
- Schreus, H.Th.: Naevus-zell-Naevi und ihre Beziehung zu den Melanomen.
Aesthet.Med.(Berlin) 12, 75-81 (1963)
- Schreus, Th.: Pigmentnaevi und ihre Behandlung.
Dtsch.med.Wschr. 50, 2217-2219 (1959)
- Sevin, W.: Melanom.
Dermat.Wschr. 138, 777, 780, 915-918 (1958)
- Siemens, H.W.: Über die Bedeutung der Erbanlagen für die Entstehung der Muttermäler.
Arch.Dermat., Berl. 147, 1-60 (1924)
- Siemens, H.W.: Beiträge zur klinischen Kenntnis der Lentiginosen.
Arch.Dermat., Berl. 52, 372-380 (1926)
- Spier, H.W.: Zur Differentialdiagnose und Therapie der Hautkarzinome.
Dtsch.med.J. 11, 333-336 (1960)
- Spier, H.W.: Melanomalignom - Probleme.
Fortschr.prakt.Dermat.u.Venerol. 4, 203-239 (1962)
- Spilz, S.: Melanomas of childhood.
Amer.J.Path. 24, 591-625 (1948)
- Steigleder, G.K. u. K.Wellmer: Zur Abtrennung des sogenannten juvenilen Melanoms.
Arch.klin.exper.Dermat. 202, 556-566 (1956)
- Steiner, P.E.: Melanoma.
In: Cancer; Race and Geography, S.304-307, Williams & Wilkins Company, Baltimore 1954
- Stout, A.P.: The relationship of malignant amelanotic melanomas (naevocarcinoma) to extramammary Paget's Disease.
Amer.J.Cancer 33, 196-204 (1938)
- Strobel, E. u. H.Oberländer: Zur Klinik und Therapie der Melanocytoblastome.
Strahlentherapie 113, 508-521 (1960)
- Strong, L.C.: Genetik und Krebs.
Zschr.Krebsforsch. 56, 208-224 (1949)
- Sweet, L.K. u. H.V.Connerty: Congenital melanoma. Report of a case.
Amer.J.Dis.Child. 62, 1028-1040 (1941)
- Szendi, B.: Primäres bösartiges Melanom in der Scheide.
Wien.klin.Wschr. 67, 950-952 (1955)

- Szodoray, L.: Über einzelne Probleme des Melanoms.
Hautarzt 13, 437-443 (1962)
- Tappeiner, J.: Therapie und Verlauf maligner Melanome.
Arch.Dermat., Berl. 200, 251-254 (1955)
- Tappeiner, S.: Melanoblastoma malignum mit regionären
Metastasen. Melanoblastom am rechten
äußeren Knöchel.
Zbl.Haut-Geschl.krkh. 80, 117-118 (1952)
- Tappeiner, S.: Melanom und Metastasen und diffuse Melanose
Hautarzt 8, 378-379 (1957)
- Teufelmayr, F.: Melanosarkom der Vulva.
Zbl.Gynäk. 69, 354-360 (1947)
- Tompkins, V.N.: Cutaneous melanoma: ulceration as a pro-
gnostic sign.
Cancer, N.Y. 6, 1215-1218 (1953)
- Trapl, J., L.Palecek, J.Ebel u.M.Kucera: Origin and develop-
ment of skin melanoblastoma on the basis
of 300 cases.
Acta dermat.venerol., Stockholm 44, 377-
380 (1964)
- Traub, E.F.: Congenital anomalies (nevi) and their
relationship to cancer and melanoma.
Pennsylv.Med.J. 44, 1103-1110 (1941)
- Traub, E.F. u. H.Keil: The "common mole", its clinicopatho-
logic relations and the question of ma-
lignant degeneration.
Arch.Dermat, Chic. 41, 214-252 (1940)
- Truax, K.F. u. H.G.Page: Prepubertal malignant melanoma.
Ann.Surg. 137, 255 (1953)
- Tscherne, E.: Ein Fall von Scheidenmelanom.
Zbl.Gynäk. 61, 1883-1887 (1937)
- Turkington, R.W.: Familial factor in malignant melanoma.
J.Amer.Med.Ass. 192, 85-90 (1965)
- Übermuth, H.: Fragen des Melanoms.
Zbl.Chir. 90, 517-523 (1965)
- Veltman, G. u. G.Stein: Über multiple primäre Melanome der
Haut.
Hautarzt 16, 557-560 (1965)
- Verhagen, S.: Ein Beitrag zur Behandlung der Melano-
blastome.
Strahlentherapie 96, 423-427 (1955)
- Verschuer, O.v. u. E.Kober: Die Frage der erblichen Disposi-
tion zum Krebs. Vorläufige Mitteilung über
eine auslesefreie Zwillingsserie.
Zschr.Krebsforsch. 50, 5-14 (1940)

- Verluys, J.J.: Zwillingspathologischer Beitrag zur Ätiologie der Tumoren.
Zschr.Krebsforsch. 41, 239-256 (1934)
- Vogler, W.R., G.D. Perdue u. S.A. Wilkins jr.: A clinical evaluation of malignant melanoma.
Surgery, St. Louis 106, 586-594 (1958)
- Vogt, E.: Zur Kenntnis des primären Melanosarkoms der Vagina.
Arch.Gynäk. 175, 113-122 (1944)
- Waalder, G.H.M.: Über die Erbllichkeit des Krebses.
Norsk Vidensk - Akad.Srifter; Oslo Dybward 1931
- Waardenburg, P.J.: Melanosarcoma of the eye in more than one member of a family.
Ned.tschr.geneesk. 84, 4718-4719 (1940)
- Walsh, Th.S. jr.: Primary melanoma of the gallbladder with cervical metastasis and fourteen and a half year survival.
Cancer, N.Y. 9, 518-522 (1956)
- Weder, C.H. u. T.A. Watson: Malignant melanoma of skin.
Canad.Med.Ass.J. 70, 529-533 (1954)
- Weitz, W.: Über die Erbllichkeit des Krebses.
Zschr.Krebsbekämpf. 1933, S.385
- Wendt, G.G.: Praktische Erfahrungen bei der Sammlung aller Fälle von Huntington'scher Chorea aus dem Bundesgebiet.
Strahlenschutz Heft 17 (1960)
- Werner, E.: Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei Melanoblastomen mit Halslymphknoten.
Zschr.Laryng. 44, 190-198 (1965)
- Werndörfer, R.: Zur Behandlung und Prophylaxe der Hautgeschwülste des malignen Melanoms.
Strahlenforsch. u.-behandl. 2, 43-48 (1960)
- White, L.P., G.Linden u. L.Harzfeld: Studies on melanoma.
J.Amer.Med.Ass. 177, 235-238 (1961)
- Whittington, T.H.: Leucosarcoma of iris (unpigmented malignant melanoma).
Proc.Roy.Soc.Med. 41, 65-66 (1948)
- Wiedmann, A.: Melanomalignom.
Dermat.Wschr. 138, 1169 (1958)
- Wild, H.: Über melanotische Tumoren.
Wien.med.Wschr. 102, 568-570 (1952)
- Wildener, G.P.: Zur Häufigkeit des malignen Melanoms.
Eine statistische Analyse von 1629 Fällen der Krebskrankenstatistik der DDR.
Arch.Geschwulstforsch. 22, 71-80 (1963)

- Williams, F.H.: Melanoma with fatal metastases in 5-year-old girl.
Cancer 7, 163-167 (1954)
- Wunhöfer, H. u. P. Stoll: Bericht über ein malignes Melanom der Portio vaginalis uteri.
Zbl. Gynäk. 76, 1840-1845 (1954)
- Winkler, K.: Zur Histologie der malignen Melanome.
Dtsch. Gesd. wes. 1957, 705-708
- Wolfram, St.: Das Melanom.
Wien. klin. Wschr. 17, 293-300 (1965)
- Woringer, Fr.: Zur Diagnose der malignen Melanome der Haut.
Medizinische 1957, 1269-1272
- Woringer, Fr. u. J. M. Levy: Mélanome malin du pli génito-cru-
ral.
Bull. Soc. frc. dermat. syph. 58, 319-320 (1951)
- Wright, C. J. E.: Prognosis in cutaneous and ocular malignant melanoma: A study of 222 cases.
J. Path. Bact., Lond. 61, 507-525 (1949)
- Yeates, D.: Cutaneous melanoma.
Med. J. Austral. 1951, 215-217
- Zurkirchen, A.: Untersuchungen über das maligne Melanom.
Dermatologica, Basel 125, 393-401 (1962)
- Zwaveling, A., D. L. Westbrock, van der Heul u. A. P. R. Blok: Malignant melanoma in children.
Ned. tschr. geneesk. 110, 754-758 (1966)

Am 17. Juni 1940 wurde ich in Gießen als Tochter des Studienrates Dr.phil.Wilhelm Braner und seiner Ehefrau Gertraud geb. Huth geboren. In Langenhain-Ziegenberg besuchte ich die Volksschule von Herbst 1946 bis Ostern 1950. Nach 9 Jahren am Weidig-Realgymnasium in Butzbach bestand ich das Abitur 1959. Im Sommer desselben Jahres immatrikulierte ich mich als Studentin der Philosophischen Fakultät in Marburg. Mit dem Wintersemester 1959/60 nahm ich das Studium der Medizin auf. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Oktober 1960. Am 5. November 1960 erlitt ich einen schweren Unfall, der, nachdem sich Gasbrand herausgestellt hatte, eine Amputation des rechten Oberschenkels zur Folge hatte. Trotzdem nahm ich mein Studium wieder auf und legte im April 1962 die ärztliche Vorprüfung ab. Das erste klinische Semester studierte ich an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz. Im Wintersemester 1962/63 kehrte ich nach Marburg zurück. Dort bestand ich das medizinische Staatsexamen am 2. September 1965. Seit 1. November 1965 bin ich als Medizinalassistentin in den beiden Krankenhäusern - Konitzky-Stift und Hochwald-Krankenhaus - der Stadt Bad Nauheim tätig. Bisher habe ich 10 Monate Chirurgie, 4 Monate Gynäkologie und 10 Monate Innere absolviert und damit meine Medizinalassistentenzeit abgeschlossen. Seit meiner Heirat wohne ich zusammen mit meinem Ehemann in Wiesbaden, Webergasse 5.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten

in Marburg:

Beckmann, Bock, Braun-Falco, Bücher, Cleve, Dimroth, Dölle,
Dorer, Eggstein, Exner, Franke, Gedigk, Golenhofen, Hamm,
Hartmann, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber,
Jakob, Keßler, Knauff, Lang, Linneweh, Lübbers, Mahr,
Martini, Marx, Maurath, du Mesnil de Rochemont, Niessing,
Nieth, Oksche, Overbeck, Petry, Sauer, Schiff, Schleyer,
Schmid, Schmitz, Schölmerich, Schwaiger, Seidel, Siess,
Siegert, Stein, Stender, von Stosch, Streicher, Vogt,
Walcher, Wendt, Würterle.

in Mainz:

Abel, Borneff, Brandt, Bredt, Heraus, Kempf, Leicher,
Matzker, Oppel, Voit.

Herrn Prof.Dr.med.G.G.Wendt und Frau Dr.med.G.Korn-Heydt danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit, die freundliche Hilfe und Förderung bei der praktischen Durchführung sowie für die großzügig gewährte Arbeitsmöglichkeit im Institut für Humangenetik.

Meinen Dank sagen möchte ich ebenfalls Herrn Prof.Dr.med. O.Braun-Falco und Herrn Prof.Dr.med.R. du Mesnil de Rochemont für die Unterstützung und Überlassung des Untersuchungsmaterials durch die Dermatologische Klinik und Strahlenklinik der Universität Marburg.

